

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

Transmission au ministre : 22 décembre 2016
Publication officielle : 20 février 2017

Modifications apportées à l'Avis disponible, publiée le 27 Juin 2017.
Consulter [l'Addenda](#).

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

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

Transmission au ministre : 22 décembre 2016

Publication officielle : 20 février 2017

Modifications apportées à l'Avis disponible, publiée le 27 Juin 2017.

Consulter [l'Addenda](#).

Rédigé par

Geneviève Robitaille, Fatiha Karam
et Mélanie Tardif

Avec la collaboration de

Eve-Marie Bisailon et
Jean-Marc Daigle

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Sous la direction de

Sylvie Bouchard

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

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs

Geneviève Robitaille, Ph. D.

Fatiha Karam, Ph. D.

Mélanie Tardif, Ph. D.

Collaborateurs

Eve-Marie Bisailon, B. Pharm., M. Sc.

Jean-Marc Daigle, M. Sc.

Direction scientifique

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

Transfert de connaissances

Mélanie Samson, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

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

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-77675-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines. Rapport rédigé par Geneviève Robitaille, Fatiha Karam et Mélanie Tardif. Québec, Qc : INESSS; 2017. 80p.

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

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

M. Jean-Nicolas Boursiquot, M. D., M. Sc., FRCPC, immunologue / allergologue au Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier universitaire de Laval, Québec (Québec); professeur clinique, Faculté de médecine, Université de Laval, Québec (Québec).

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

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

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

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient également à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation du présent rapport en fournissant soutien, information et conseils clés et qui ont collaboré à l'élaboration des outils d'aide à la décision et des recommandations.

Comité consultatif

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

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

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

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

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

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

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

Comité de suivi

M. Alain Albert, représentant de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

M. Dominic Bélanger, représentant de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

M. Pierre Blain, représentant du Regroupement provincial des comités d'usagers (RPCU).

M^{me} Caroline Robert (a remplacé Ian Bourgoïn), représentante de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP).

M. Joël Brodeur, représentant de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ).

M. Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ).

D^r Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ).

M. François E. Lalonde, représentant de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES).

D^r Marc Girard, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ).

D^r Ernest Prigent, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ).

D^r Bruno Rainville, représentant de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Direction des affaires professionnelles.

M. Éric St-Gelais, représentant de la Direction de la qualité, de la planification et de la performance du MSSS.

Comité de gouvernance

M. Luc Boileau, président-directeur général, INESSS.

M. Luc Castonguay, sous-ministre adjoint, Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPPQ), MSSS.

M. Jacques Cotton, président-directeur général, RAMQ.

M. Louis Couture, sous-ministre adjoint, Direction générale des services de santé et de médecine universitaire (DGSSMU), MSSS.

M^{me} Manon Lambert, directrice générale, Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ).

M. Yves Robert, secrétaire général, CMQ.

Comité de coordination scientifique de l'INESSS

M^{me} Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA, directrice de la Direction du médicament.

M^{me} Michèle de Guise, M. D., FRCPC, M. M., directrice des services de santé et de l'évaluation des technologies.

Anne Lauzon, M. Sc., directrice des services sociaux.

M. Michel Lebrun, MBA, Ph. D., directeur adjoint, Direction adjointe des services de santé, de la biologie médicale et de l'évaluation des technologies.

M. Denis Roy, M. D., M.P.H., M. Sc., FRCPC, vice-président, Vice-présidence, science et gouvernance clinique.

M^{me} Françoise Thomas, LL. M., adjointe exécutive, Vice-présidence, science et gouvernance clinique.

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes :

M^{me} Andrea Benedetti, Ph. D., biostatisticienne, Faculté de médecine et d'épidémiologie, de biostatistique et de santé et sécurité, Université McGill, Montréal (Québec).

M. François Bédard, étudiant au doctorat en sciences pharmaceutiques, Faculté de pharmacie de l'Université Laval, Québec (Québec).

M. Éric Biron, Ph. D., chercheur et professeur agrégé de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, à Québec, et directeur du Laboratoire de chimie médicinale du Centre de recherche du CHU de Québec à l'Université Laval, Québec (Québec).

M. Sébastien Carrier, chef de service de la Direction des technologies de l'information (DTI) du Centre de recherche du CHU de Québec à l'Université Laval, Québec (Québec), et responsable du produit DCI Cristal-Net.

M^{me} Lise Chagnon, directrice générale de l'Association des gestionnaires de l'information de la santé du Québec (AGISQ) et présidente du Comité de normalisation des formulaires du dossier de l'utilisateur du réseau de la Santé et des Services sociaux (CNFDU), (Québec).

M^{me} Louise Fortin, représentante du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), (Québec).

M^{me} Georgette Leclerc, M. D., FRCPC, dermatologue, Département de médecine spécialisée, Service de dermatologie, Centre de santé et de services sociaux de Chicoutimi, Chicoutimi (Québec).

M. Stéphane Turcot, B. Sc., M. Sc., biostatisticien, Centre recherche du CHU de Québec à l'Université Laval, Québec (Québec).

Déclaration d'intérêts

Les auteures du rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du Comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r Jean-Nicolas Boursiquot : conférencier pour les sociétés pharmaceutiques suivantes : Merck, CSL Behring, Pfizer, Takeda et Sanofi, membre du Comité consultatif de Novartis, professeur de clinique en immunologie à l'Université Laval, Québec, financement ou versement d'honoraires à titre de subvention reçus par CSL Behring, en 2013.

D^{re} Allison Kukhta : financement de voyage reçu par les services médicaux Allison Kukhta Inc. et le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, versement d'honoraires relatifs à une présentation en formation médicale continue par le CISSS de l'Abitibi-Témiscamingue, Val-d'Or, Québec, rémunération pour charges de cours en pédiatrie par l'Université McGill.

M. Frédéric Poitras : formation continue donnée à un pharmacien engagé par plusieurs bannières en pharmacie (Familiprix, Uniprix, Pharmaprix, Brunet), expert-conseil pour un recours collectif (cours supérieures), enseignement à l'Université Laval, Québec.

M^{me} Audrey Vachon : financement par le groupe Familiprix et Uniprix pour des communications, rémunération par la compagnie Merck pour des charges de cours.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

ADDENDA.....	I
EN BREF.....	II
RÉSUMÉ.....	III
SUMMARY.....	XIII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XXIII
GLOSSAIRE.....	XXV
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Élaboration des questions de recherche.....	4
1.1.1 Aspects physiopathologiques.....	4
1.1.2 Aspects cliniques.....	4
1.1.3 Aspects contextuels.....	5
1.2 Stratégie de recherche.....	6
1.3 Sélection des documents.....	7
1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	7
1.5 Extraction des données.....	7
1.6 Repérage des données contextuelles et expérientielles.....	8
1.7 Méthodes d'analyse et de synthèse des données.....	9
1.8 Processus de formulation des recommandations.....	9
1.9 Validation par les pairs.....	10
2 ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	11
2.1 Documents retenus.....	11
2.1.1 Données provenant de la littérature.....	11
2.1.2 Données contextuelles et expérientielles.....	12
2.2 Type de réaction allergique et non allergique.....	12
2.2.1 Question de recherche.....	12
2.2.2 Méthodologie.....	13
2.2.3 Résultats.....	13
3 ASPECTS CLINIQUES.....	17
3.1 Éléments importants du diagnostic.....	17
3.1.1 Manifestations cliniques de type allergique.....	17
3.1.2 Anamnèse et questions payantes.....	21
3.2 Évaluation du risque de réactions croisées entre les différentes bêta-lactamines.....	28

3.2.1	Similarité structurale et physicochimique entre les pénicillines et les céphalosporines	28
3.2.2	Revue systématique avec méta-analyse	32
3.3	Options thérapeutiques possibles en cas d'allergie aux pénicillines	34
3.3.1	Questions de recherche	34
3.3.2	Méthodologie	34
3.3.3	Résultats	35
3.4	Documentation et partage de l'information	42
3.4.1	Stratégie de documentation et partage de l'information	42
3.4.2	Formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse	47
3.5	Critères d'orientation vers les services spécialisés	53
3.5.1	Question de recherche	53
3.5.2	Méthodologie	53
3.5.3	Résultats	54
DISCUSSION		55
RECOMMANDATIONS		62
Recommandations cliniques aux professionnels de la santé (contenu modifié, consulter l'Addenda)		62
Choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines		62
Documentation et partage de l'information		66
Critères d'orientation vers les services spécialisés		69
Recommandations de mise en œuvre		70
CONCLUSION		76
RÉFÉRENCES		77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Liste des documents retenus.....	11
Tableau 2	Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus et les agences réglementaires consultées en lien avec la question de recherche n° 1.....	13
Tableau 3.	Liste des définitions retenues par le Comité consultatif.....	13
Tableau 4	Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus ainsi que dans les agences réglementaires consultées en lien avec la question de recherche n° 2.....	18
Tableau 5	Liste des manifestations cliniques retenues par le Comité consultatif.....	18
Tableau 6	Différentes manifestations cutanées de type allergique	20
Tableau 7	Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 3.....	22
Tableau 8	Éléments essentiels et questions payantes lors de l'anamnèse	24
Tableau 9	Signaux d'alarme et critères de gravité en fonction de la sévérité de la réaction allergique observée.....	27
Tableau 10	Résumé des sujets couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 4.....	29
Tableau 11	Tableau comparatif des scores de ressemblance et du degré de similarité entre les pénicillines et les céphalosporines au niveau de la chaîne latérale R1 et des propriétés physicochimiques	31
Tableau 12	Risque absolu de réactivité croisée à une céphalosporine ou à un carbapénème chez un patient allergique aux pénicillines, selon les résultats obtenus par la RS avec méta-analyse.....	33
Tableau 13	Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec les questions de recherche n° 6 à 8.....	35
Tableau 14	Modalités utilisées pour établir les risques absolus globaux de réaction croisée des céphalosporines et des carbapénèmes chez un patient allergique aux pénicillines.....	37
Tableau 15	Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 9.....	42
Tableau 16	Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 11.....	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cadre d'analyse	3
Figure 2	Structure chimique des pénicillines et des céphalosporines	29

ADDENDA

Modifications des recommandations cliniques

Suivant la publication de ce présent avis sur le site web de l'INESSS le 20 février 2017, des modifications ont été apportées à certaines des recommandations cliniques concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines lorsqu'il est impossible de consulter un allergologue.

Dans un souci de transparence, certains énoncés faisant référence aux recommandations initialement élaborées ont été barrés dans le présent document. Les nouvelles recommandations cliniques, la mise en contexte et les éléments justifiant les modifications sont présentés dans [l'Addenda](#), qui a été publié sur le site web de l'INESSS le 27 juin 2017.

À noter que les recommandations cliniques présentes dans l'Addenda auront préséance sur toutes les autres recommandations destinées aux professionnels de la santé présentées dans cet avis concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines.

Notion de risque élevé versus modéré

Afin de refléter les modifications et justifications présentées dans l'Addenda concernant les risques absolus de réaction croisée entre les céphalosporines et les pénicillines, la notion de risque **élevé** attribué initialement aux céphalosporines partageant des propriétés similaires aux pénicillines a été remplacée dans le présent avis par la notion de risque **modéré**.

EN BREF

Problématique

Il est fréquent que des patients évoquent une allergie aux pénicillines non documentée sans savoir dans quel contexte ce médicament avait été prescrit ni les effets qui avaient été observés. Le diagnostic, posé généralement dans l'enfance, est la plupart du temps conservé jusqu'à l'âge adulte et le patient se retrouve « étiqueté allergique » à vie sans qu'il n'y ait aucune autre investigation complémentaire. Un tel excès de prudence et une méconnaissance des risques de réaction croisée avec les autres bêta-lactamines (BL) restreignent les choix thérapeutiques et privent des patients de recevoir des antibiotiques efficaces en première intention. Dans l'ignorance de l'authenticité de ces allergies, une autre ordonnance peut s'avérer plus toxique, moins efficace et plus coûteuse. Par ailleurs, le terme « allergie » possède une connotation très large auprès des patients et la nomenclature utilisée par les professionnels de la santé n'est pas toujours consensuelle. En raison des similitudes cliniques, les intolérances sont souvent considérées à tort comme de véritables réactions allergiques. Une communication soutenue et sans obstacle entre les différents professionnels de la santé demeure primordiale pour la sécurité et l'atteinte des objectifs thérapeutiques du patient. Cependant, l'absence de standardisation dans la consignation des informations relatives aux allergies médicamenteuses empêche actuellement d'uniformiser les méthodes de communication à travers tout le continuum de soins, au Québec.

C'est dans ce contexte que les parties prenantes engagées dans la mise à jour des guides d'antibiothérapie ont soulevé le besoin de faire la lumière sur la problématique et d'élaborer des outils d'aide à la pratique afin d'obtenir une meilleure compréhension des différents types de réactions allergiques et d'assurer une communication plus précise et plus efficace entre les différents intervenants.

Pour réaliser ce mandat, l'INESSS a entrepris des travaux afin de : 1) résumer l'état des connaissances actuelles sur les mécanismes immunologiques, cellulaires et biochimiques des réactions allergiques et non allergiques et d'harmoniser la terminologie; 2) réaliser une revue systématique avec méta-analyse identifiant les risques de réaction croisée entre les différentes BL; 3) établir les meilleures stratégies de documentation et de partage de l'information concernant les allergies médicamenteuses et; 4) repérer les meilleures recommandations sur le contenu de l'anamnèse et les critères d'orientation vers un spécialiste en allergie.

Au terme de ces travaux, l'INESSS vise à soutenir et à guider les professionnels de la santé en vue d'une utilisation plus efficace et sécuritaire des BL. Suivant la publication de ces travaux, les professionnels de la santé non spécialisés en allergie devraient être en mesure de mieux connaître les mécanismes immuns responsables des réactions allergiques ainsi que les différences et similarités entre les classes de BL associées au risque de réactions croisées. En bout de ligne, les professionnels devraient être en mesure de mieux gérer les risques afin d'améliorer la prise en charge des patients en première ligne et de leur permettre d'avoir recours à des antibiotiques plus efficaces.

Pour que les recommandations de l'INESSS et les mesures retenues par le MSSS soient bien reçues par les différentes parties prenantes, des efforts de communication et de mise en œuvre devront être déployés dans l'ensemble du réseau en prenant en considération les différents enjeux soulevés à travers les travaux.

RÉSUMÉ

Introduction

Les réactions allergiques aux bêta-lactamines (BL), principalement aux pénicillines, sont fréquemment rapportées dans les dossiers des patients sans que celles-ci soient clairement démontrées par des tests diagnostiques appropriés. Le diagnostic, posé généralement dans l'enfance, est la plupart du temps conservé jusqu'à l'âge adulte et le patient se retrouve « étiqueté allergique » à vie sans qu'il n'y ait aucune autre investigation complémentaire. Un tel excès de prudence entraîne des conséquences importantes : les patients sont souvent privés de l'ensemble des BL et donc de puissants outils thérapeutiques, laissant ainsi inutilement un choix très restreint au médecin traitant en cas de besoin.

Bien qu'essentiel au diagnostic d'allergie médicamenteuse, l'interrogatoire du patient est souvent peu détaillé par les différents professionnels de la santé. Par ailleurs, le terme « allergie » possède une très large définition auprès des patients et la nomenclature utilisée par les professionnels n'est pas toujours consensuelle. Les symptômes rapportés par les patients, ou écrits dans le dossier médical ou pharmacologique peuvent donc parfois manquer de précision. La terminologie ainsi que les définitions des différents types de réactions allergiques sont pourtant importantes, car bon nombre de réactions faisant suite à une prise médicamenteuse ressemblent cliniquement à de l'allergie, mais n'ont aucun support immunologique. En effet, plusieurs réactions présumées allergiques aux BL sont en fait des effets indésirables non allergiques (p. ex., une intolérance). La plupart des patients qui se disent « allergiques aux pénicillines » pourraient donc tolérer ce traitement (ou une autre BL) et en bénéficier de nouveau, sans présenter de réaction clinique grave. Le doute sur l'authenticité de la réaction ainsi que la méconnaissance des risques de réaction croisée avec les différentes BL poussent cependant les cliniciens à prescrire d'autres antibiotiques à plus larges spectres. Ces antibiotiques peuvent s'avérer moins efficaces et plus coûteux, ce qui peut occasionner l'apparition de bactéries multirésistantes et une perturbation du microbiome pouvant entraîner différentes répercussions sur la santé. Un bilan allergologique complet qui comprend entre autres une anamnèse précise, des tests cutanés et, lorsque cela s'avère nécessaire, des tests de provocation, permettent, dans la majorité des cas, de clarifier la situation. Au Québec, le petit nombre d'allergologues limite l'accessibilité aux tests diagnostiques et cela est d'autant plus vrai pour les patients en régions éloignées. Ce problème s'ajoute à celui de l'hétérogénéité reliée aux différents logiciels de soins de santé utilisés à travers le Québec, responsables d'une documentation et d'un partage de l'information sous-optimale à travers tout le continuum de soins.

Le présent projet avait donc pour objectifs de réaliser un avis comportant des recommandations destinées aux décideurs pour standardiser la pratique au regard du diagnostic, de la documentation et du partage de l'information de santé relative aux allergies médicamenteuses ainsi qu'une série d'outils d'aide à la pratique afin d'assister les professionnels de la santé non spécialisés dans le domaine de l'allergie.

Méthodes

Le présent avis repose sur une méthodologie explicite, qui comprend des recherches systématiques de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une

présentation et une synthèse systématique des conclusions qui incluent la triangulation de plusieurs sources de données; les données scientifiques, contextuelles et expérientielles.

La recherche d'information scientifique relative à l'ensemble des questions de recherche a été effectuée dans plusieurs bases de données et a été limitée à certains types de publications (p. ex., des guides de pratiques cliniques, des conférences de consensus, des revues systématiques) publiés entre 2010 et 2016, en français ou en anglais. La sélection des documents répertoriés a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon des critères de sélection préétablis. La qualité de chacun des documents sélectionnés a été faite à l'aide de grilles d'évaluation standards et reconnues. Seuls les documents de bonne qualité ont été retenus. Les données contextuelles et expérientielles ont été recueillies tout au long du projet, de manière qualitative, lors de consultations auprès des différentes parties prenantes (p. ex., les Comités de suivi et consultatif, des informateurs clés, des experts externes et des futurs utilisateurs) par l'intermédiaire de différents moyens tels des rencontres en présentiel ou par téléphone ou des échanges par courriel.

Les données relatives aux aspects physiologiques (p. ex., les définitions des différents types de réactions allergiques et non allergiques) et aux aspects cliniques (p. ex., les processus menant au diagnostic, les manifestations cliniques allergiques les plus fréquentes associées aux BL, les éléments importants de l'anamnèse et les critères d'orientation vers les services spécialisés) ont été extraites des différents documents retenus, travaillées et bonifiées avec les membres du Comité consultatif et adaptés selon les besoins des professionnels non spécialisés en allergie et selon le contexte des soins de santé, au Québec.

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

Les recommandations et stratégies pour documenter, partager et transmettre des informations concernant les réactions allergiques médicamenteuses aux différents professionnels de la santé (p. ex., les pharmaciens, médecins, infirmières) et à travers les différents paliers de services (p. ex., aux pharmacies privées ou en milieu hospitalier, aux cliniques médicales, aux soins d'urgence) ont été élaborées en fonction des recommandations extraites des documents retenus dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant principalement sur des données expérientielles et suivant des consultations avec les différentes parties prenantes. Les commentaires recueillis lors d'un sondage en ligne effectué à l'échelle provinciale afin d'évaluer la pertinence, la convivialité, la polyvalence et le contenu d'un formulaire standardisé et normalisé de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse ont également permis de bonifier les recommandations et de mieux cerner les besoins sur le terrain.

Résultats

À la suite de ses travaux, l'INESSS a conçu plusieurs outils pratiques contenant notamment des définitions, des éléments essentiels de l'anamnèse, des questions payantes ainsi qu'une liste de critères de gravité qui pourront guider et aider les différents professionnels à adopter une démarche diagnostique plus ciblée et plus efficace dans le cas d'une suspicion d'allergie médicamenteuse.

Les analyses de ressemblance et les résultats obtenus lors de la méta-analyse ont permis de cibler les BL comportant des risques de réaction croisée plus élevé avec les pénicillines et celles comportant des risques beaucoup plus faibles. Des recommandations cliniques à l'égard des différents professionnels non spécialisés en allergie ainsi qu'un algorithme décisionnel résumant les principaux critères décisifs relatifs à la gestion des risques associés à la réintroduction d'une BL en fonction de la sévérité de la réaction allergique initialement observée ont donc été proposées.

Dans l'attente que l'information de santé sur les allergies médicamenteuses soit centralisée dans le Dossier Santé Québec (DSQ), l'INESSS propose également l'utilisation d'un formulaire normalisé de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse afin de standardiser les méthodes de documentation et d'assurer une communication soutenue entre les différents professionnels, nécessaire à l'atteinte des objectifs thérapeutiques du patient. À la lumière de ses travaux suivant une consultation publique et de nombreux échanges avec différentes parties prenantes, l'INESSS propose également des recommandations de mise en œuvre destinées au MSSS, aux fournisseurs de logiciels de soins de santé, aux gestionnaires d'établissements ou aux autres joueurs clés, qui permettront de favoriser le déploiement d'un tel formulaire à l'échelle provinciale.

Conclusions

Avec ces outils, l'INESSS vise à accompagner les professionnels de la santé dans la démarche diagnostique à adopter en présence d'un patient ayant des symptômes qui suggèrent une allergie à la suite de la prise d'une pénicilline ou chez qui une allergie médicamenteuse est soupçonnée ou confirmée dans le dossier médical. En fonction des différents éléments recueillis lors de l'interrogatoire clinique et suivant une analyse des risques que court le patient, les différents professionnels seront donc mieux outillés et pourront préconiser une exclusion du médicament, sa réintroduction ou, en cas de doute diagnostique, le recours à un allergologue. Dans l'attente d'un DSQ efficace et fonctionnel, le formulaire normalisé proposé par l'INESSS pourrait être une solution intéressante afin d'améliorer rapidement les processus de documentation et de déclaration des allergies médicamenteuses tout en favorisant une communication plus soutenue entre les différents professionnels de la santé, nécessaire à la sécurité des patients.

Recommandations

Au cours de ce projet, l'INESSS a élaboré plusieurs recommandations cliniques à l'égard des différents professionnels non spécialisés en allergie, ainsi que des recommandations de mise en œuvre pour favoriser le changement de pratique escompté.

Aux professionnels de la santé (consulter [l'Addenda](#) pour les nouvelles recommandations cliniques)

Les recommandations élaborées dans le cadre du présent projet sont fournies à titre indicatif uniquement et ne remplacent pas le jugement clinique du professionnel.

Choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines lorsqu'il est impossible de consulter un allergologue

Réactions immédiates ou retardées, non sévères vis-à-vis d'une pénicilline

En présence d'une réaction ancienne (≥ 10 ans) et de symptômes cutanés isolés bénins (p. ex., une éruption maculopapuleuse (rash) ou de l'urticaire) *ou* d'une histoire floue ou peu convaincante, peu importe l'ancienneté de l'histoire, il est conseillé d'administrer une BL selon les modalités suivantes :

Pénicillines	Céphalosporines	Carbapénèmes
L'administration d'une pénicilline pourrait être effectuée à l'aide d'un test de provocation ^{1,2} sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel.	Les céphalosporines à risque élevé de réaction croisée (10-15 %) devraient être administrées préféablement à l'aide d'un test de provocation ^{1,2} sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel. Les céphalosporines à risque faible de réaction croisée (1-2 %) pourraient être administrées selon la dose usuelle, sans risque accru ² .	Les carbapénèmes peuvent être donnés en une administration unique d'une dose usuelle , sans risque accru.

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

En présence d'une réaction récente (< 10 ans) et de symptômes cutanés isolés bénins (p. ex., une éruption maculopapuleuse ou de l'urticaire) *ou*

d'un des critères de gravité suivants : arthralgie, maladie sérique, anaphylaxie sans choc ou intubation, œdème du visage, difficultés respiratoires légères, toux ou fièvre (sans distinction pour l'ancienneté de la réaction) *ou*

lorsqu'une allergie aux pénicillines est confirmée par un test cutané ou un test de provocation, sans confirmation d'allergie croisée aux autres BL et sans recommandations thérapeutiques précisées par un allergologue (excluant les réactions très sévères),

il est conseillé d'administrer une BL selon les modalités suivantes :

Pénicillines	Céphalosporines	Carbapénèmes
Les pénicillines devraient être évitées ⁴ .	Les céphalosporines à risque élevé de réaction croisée (10-15 %) devraient être évitées. Les céphalosporines à risque faible de réaction croisée (1-2 %) devraient être administrées préféablement à l'aide d'un test de provocation ^{1,2} sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort	Les carbapénèmes devraient être administrés préféablement à l'aide d'un test de provocation ^{1,2} sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel.

	du professionnel.	
Réactions immédiates ou retardées, très sévères vis-à-vis d'une pénicilline		
<p>Sans distinction pour l'ancienneté de l'histoire allergique, en présence d'un choc anaphylactique avec ou sans intubation, d'anémie hémolytique, d'atteinte hépatique ou rénale, de desquamation, de vésicules, de pustules, de bulles, d'atteinte des muqueuses buccales ou génitales, de purpura, d'atteinte oculaire ou d'un syndrome de type SJS / TEN, DRESS ou AGEP⁵, il est recommandé d'éviter toute BL et d'orienter le patient vers les services spécialisés pour une consultation plus approfondie.</p>		
<p>Céphalosporines à <u>risque élevé modéré</u> de réaction croisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1^{re} génération : céfadroxil, céphalexine ➤ 2^e génération : céfaclor, cefprozil, céfoxitine 		
<p>Céphalosporines à <u>faible risque</u> de réaction croisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1^{re} génération : céfazoline ➤ 2^e génération : céfuroxime ➤ 3^e génération : céfixime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone ➤ 4^e génération : céfépime 		
<p><u>Mise en garde</u></p> <p>1. Les tests de provocation comportent des risques et peuvent parfois provoquer des réactions graves. Ils devraient être réalisés dans les meilleures conditions de sécurité possible par un personnel formé avec l'équipement de réanimation à disposition. Il est conseillé d'évaluer les patients plus à risque et susceptibles d'avoir recours à ce type d'antibiotique de manière plus fréquente au sein des services spécialisés (comme les patients souffrant d'infections bactériennes récurrentes ou de MPOC avec surinfections fréquentes, de fibrose kystique ou d'un déficit immunitaire).</p> <p>2. Un consentement verbal du patient devrait être obtenu et documenté au dossier avant l'administration du médicament, ou selon les modalités en vigueur dans chaque établissement. Une observation d'une heure ou plus suivant l'administration est conseillée.</p> <p>3. S'il n'existe aucune autre solution de rechange quant au traitement et que ce type d'antibiotique doit absolument être utilisé (p. ex., dans le cas d'une neurosyphilis), un protocole de désensibilisation sous haute surveillance hospitalière devrait être envisagé avant l'administration du médicament (après une analyse du rapport risques / bénéfices). Les protocoles de désensibilisation s'appliquent uniquement aux réactions allergiques immédiates de type I, c'est-à-dire IgE-médiées.</p> <p>4. Les réactions retardées sévères de types SJS / TEN, AGEP ou DRESS à une BL sont des contre-indications absolues à toute réexposition ultérieure à ce type d'antibiotique et nécessitent une consultation au sein des services spécialisés.</p>		

Documentation et partage de l'information

Documenter le statut d'allergie médicamenteuse dans les dossiers médicaux des patients en utilisant un des termes suivants :

- allergie aux médicaments confirmée;
- allergie aux médicaments soupçonnée;
- évaluation en allergie demandée;
- aucune allergie médicamenteuse connue.

Lorsqu'une personne se présente en ayant une suspicion d'allergie médicamenteuse, documenter la réaction dans une approche structurée qui comprend au minimum :

- le nom du médicament* (commercial ou générique) soupçonné d'avoir causé la réaction (dose et voie d'administration);
- une description détaillée de la réaction (symptômes, gravité, durée)*;
- l'âge du patient au moment de la réaction;
- le délai d'apparition des symptômes par rapport à l'introduction du médicament;
- les traitements ou interventions qui ont été nécessaires afin de soigner le patient suivant sa réaction allergique.

* Le nom du médicament et le type de la réaction sont les aspects les plus importants à noter au dossier.

Utiliser un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse normalisé comme celui proposé par l'INESSS. Le formulaire doit être conservé dans le dossier médical du patient selon les règles en vigueur dans l'établissement, et transmis (si possible et dans un temps raisonnable) aux autres professionnels de la santé qui suivent le patient (p. ex., professionnel de la santé ayant demandé la consultation, omnipraticien, dentiste, pharmacien, infirmière de soins à domicile).

Le statut d'allergie médicamenteuse devrait être documenté séparément des autres effets indésirables médicamenteux (EIM) (p. ex., intolérance) et devrait être clairement visible à même les dossiers médical et pharmacologique du patient.

Vérifier l'état de l'allergie aux médicaments d'un patient et le confirmer avec lui (ou avec les membres de sa famille ou des soignants, le cas échéant) avant de prescrire, de distribuer ou d'administrer un médicament.

Mettre à jour les informations complètes sur le statut d'allergie médicamenteuse dans le dossier du patient et inclure ces informations notamment dans les documents suivants :

- demande de consultation au médecin spécialiste;
- rapport de consultation au médecin traitant;
- lettres de référence ou demande de suivi des omnipraticiens;
- dossier pharmacologique informatisé de la pharmacie d'hôpital;
- sommaire d'hospitalisation;
- prescriptions envoyées aux pharmacies communautaires;
- transmission du dossier pharmacologique de la pharmacie communautaire;
- service des archives médicales de l'hôpital;
- tout document pouvant être remis au patient (p. ex., liste des médicaments).

Le spécialiste de l'allergie devrait documenter au dossier du patient :

- le diagnostic, le nom du médicament incriminé, les tests utilisés pour confirmer ou exclure le diagnostic d'allergie;
- les médicaments ou les classes de médicaments à éviter, à l'avenir.

Prendre les moyens nécessaires pour que le patient soit avisé clairement du diagnostic, du type de réaction qu'il a eu ainsi que du nom du médicament en cause (le cas échéant) afin qu'il puisse s'en souvenir et aviser les différents professionnels de la santé concernés.

Les professionnels devraient vérifier la compréhension du patient et celle de sa famille après la transmission de l'information.

Critères d'orientation vers les services spécialisés

Réactions allergiques immédiates (IgE-médiées)

Patient ayant eu une réaction anaphylactique soupçonnée, dont les antécédents sont mal documentés ou d'étiologie inconnue (p. ex., toute réaction anaphylactique inexplicée lorsqu'une BL a été administrée conjointement avec plusieurs autres agents).

Réactions allergiques retardées très sévères

Patient ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions retardées sévères, comme le syndrome de DRESS, le SJS / TEN et l'AGEP.

Réactions allergiques chez un sous-groupe de patient particulier

- ✓ Patient ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) s'il est susceptible d'avoir recours à ce type d'antibiotique de manière plus fréquente (comme les patients souffrant d'infections bactériennes récurrentes ou de MPOC avec surinfections fréquentes, de fibrose kystique ou d'un déficit immunitaire).
- ✓ Patient ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) et qui a besoin d'un traitement en raison d'une maladie ou d'un état qui ne peut être traité que par un antibiotique de la classe des BL (p. ex., la neurosyphilis).
- ✓ Patient d'âge pédiatrique ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) afin d'éviter qu'il soit étiqueté faussement comme patient allergique et lui permettre d'avoir recours à de meilleurs outils thérapeutiques.
- ✓ Patient polymédicamenté (p. ex., une personne âgée) ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) et qui présente un risque plus élevé d'interactions médicamenteuses ou chez qui les choix sécuritaires sont plus restreints (comme un patient qui prend déjà des médicaments qui allongent l'intervalle QT).

Allergie multiple

Patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux BL et à au moins une autre classe d'antibiotiques, plus particulièrement les patients allergiques aux :

- pénicillines et quinolones;
- pénicillines et macrolides;
- pénicillines et triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Au MSSS

Recommandations

- ✓ S'assurer de mettre en place les conditions favorables pour une diffusion et une appropriation à grande échelle du formulaire normalisé de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » (AH-707 DT-9308)¹ et proposé par l'INESSS en établissant des collaborations avec les différents partenaires du réseau des services de santé.

- ✓ Bonifier le module « allergies / effets indésirables » élaboré dans le DCI provincial Cristal-Net selon la terminologie et les bonnes pratiques comme recommandé dans l'avis et les outils de l'INESSS dont le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse.
- ✓ S'assurer que l'information contenue dans le formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » proposé par l'INESSS soit exploitable par les différents logiciels de soins de santé sous forme de données interopérables / numérisées / indexées pour en faciliter l'exportation vers le Dossier Santé Québec (DSQ), le cas échéant.

Parmi les avenues à examiner, notons la modification des critères de certifications (normes fonctionnelles et techniques) des différents logiciels de soins de santé (p. ex. : DME, DCI, logiciel de pharmacie) et la priorisation du domaine « allergies et intolérances » dans le projet de loi 59 (DSQ).

- ✓ Prendre les moyens pour que les modules « allergies / effets indésirables », dans les différents logiciels de soins de santé, permettent de détailler davantage les réactions observées au moyen de texte libre.

L'INESSS pourra contribuer à l'atteinte des objectifs du MSSS, notamment en ce qui concerne l'uniformisation de la terminologie, la documentation et le partage de l'information des allergies médicamenteuses.

Cette contribution pourrait se traduire par une participation aux comités ministériels mis en place lors de l'élaboration du domaine « allergies et intolérances » prévu dans le projet de loi 59, le cas échéant, et aux Tables provinciales pour la transformation des formulaires et le développement du DCI provincial.

¹ AH-707 DT-9308 : Version française du formulaire normalisé de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse ».

Aux gestionnaires d'établissements de santé, des GMF / UMF, et des cliniques médicales ou dentaires privées et des propriétaires de pharmacies communautaires

Recommandations

Pour les milieux n'ayant pas accès au DCI provincial (Cristal-Net)

Élaborer, à partir des outils créés par l'INESSS, des règles ou procédures standardisées pour documenter les allergies médicamenteuses. Pour ce faire :

- ✓ Dans l'attente que l'information de santé sur les allergies médicamenteuse soit centralisée dans le DSQ, et que le DCI provincial soit déployé, mettre en place des procédures afin de favoriser le partage, la divulgation et l'accès à l'information contenue dans le formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » et sensibiliser les professionnels de la santé à ces nouvelles responsabilités.

Parmi les éléments à considérer, notons l'accompagnement du bilan comparatif des médicaments ou les prescriptions de départ du patient, du sommaire des hospitalisations, ou tout autre document partagé dans la trajectoire de soins du patient, avec le ou les formulaires de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » dûment remplis.

- ✓ Promouvoir l'utilisation du formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » normalisé dans les établissements de santé du Québec en établissant des règles claires et en le rendant facilement accessible (p. ex., par l'intranet de l'établissement ou le logiciel GDF (gestion des formulaires)).
- ✓ Favoriser la transition du formulaire papier vers le formulaire électronique en vue de l'intégration avec tous les systèmes médico-administratifs.

Pour les milieux ayant accès au DCI provincial (Cristal-Net)

Mettre à jour les règles ou procédures standardisées pour documenter les allergies médicamenteuses. Pour ce faire :

- ✓ Dans l'attente que le module « allergies / effets indésirables » du DCI provincial soit arrimé avec la terminologie et le contenu des outils de l'INESSS, mettre en place des procédures afin de favoriser le partage, la divulgation et l'accès à l'information contenue dans le formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » et sensibiliser les professionnels de la santé à ces nouvelles responsabilités.

Parmi les éléments à considérer, notons l'accompagnement du bilan comparatif des médicaments ou les prescriptions de départ du patient, du sommaire des hospitalisations, ou tout autre document partagé dans la trajectoire de soins du patient, avec les formulaires de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » dûment remplis.

- ✓ Promouvoir l'utilisation du « formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » normalisé et les outils de l'INESSS, dans les établissements de santé du Québec en établissant des règles claires et en le rendant facilement accessible (p. ex., par l'intranet de l'établissement ou le logiciel GDF (gestion des formulaires)).

Aux ordres, fédérations et associations professionnels

Recommandations

- ✓ Promouvoir l'appropriation et l'utilisation des outils d'aide à la pratique élaborés par l'INESSS et du formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » par l'intermédiaire des moyens de diffusion usuels et au sein des activités de formation continue.

Aux facultés de médecine, de pharmacie, de soins infirmiers et de médecine dentaire

Recommandations

- ✓ Encourager les enseignants responsables des cours portant sur les allergies médicamenteuses ou le traitement / la prévention d'infections nécessitant l'usage d'une bêta-lactamine dans les facultés de médecine, de pharmacie, de soins infirmiers et de médecine dentaire à intégrer dans leur plan de cours les outils d'aide à la pratique élaborés par l'INESSS.

Aux fournisseurs de logiciels de soins de santé

Recommandations

- ✓ Héberger les différents outils d'aide à la pratique conçus par l'INESSS et s'assurer qu'ils soient facilement accessibles aux différents professionnels de la santé.

SUMMARY

Introduction

Allergic reactions to beta-lactams (BLs), mainly the penicillins, are often reported in patients' charts without being clearly confirmed with appropriate diagnostic tests. This diagnosis, which is generally made during childhood, usually remains into adulthood, with the patient being "labelled allergic" for life with no further investigation. This excessive caution has important consequences: patients are often deprived of all BLs and therefore of potent therapeutic tools, which needlessly leaves the treating physician with very limited options when there is a need.

Although essential for diagnosing drug allergies, the patient interview is often not conducted in much detail by the different health professionals. Furthermore, the definition of the term "allergy" among patients is very broad, and the nomenclature used by professionals is not always consensually based. Consequently, the symptoms reported by patients or entered into their medical records or drug profiles can sometimes be imprecise. Yet, the terminology for and the definitions of the different types of allergic reactions are important because many reactions that occur after taking a drug clinically resemble an allergy but have no immunological basis. Indeed, a number of reactions assumed to be allergic reactions to BLs are actually nonallergic adverse effects (e.g., intolerance). Most patients who say that they are "allergic to penicillin" could therefore tolerate this drug (or another BL) and benefit from it again without developing a severe clinical reaction. Uncertainties regarding the authenticity of the reaction and a lack of knowledge of the risk of cross-reactivity between the different BLs nonetheless lead clinicians to prescribe alternative, broader-spectrum antibiotics. These antibiotics can prove less effective and more expensive, with, as a result, the appearance of multiresistant bacteria and a disturbance of the microbiota, which can have different health consequences. A complete allergy assessment including, among other things, a detailed history, skin tests and, when necessary graded challenge (or test dosing), usually enables one to clarify the situation. In Québec, the small number of allergy specialists limits access to diagnostic tests. This is especially true for patients in remote areas. This problem is in addition to that of the heterogeneity associated with the different healthcare software programs used across Québec, which is responsible for suboptimal documentation and sharing of information throughout the entire care continuum.

The objectives of this project were, therefore, to prepare a report with recommendations addressed to decision-makers for standardizing the practice regarding diagnosis, the documentation and sharing of health information on drug allergies, and furthermore to create a set of practices support tools to assist health professionals who are not specialized in the area of allergy.

Methods

This information brief is based on an explicit methodology that includes systematic literature searches, a critical evaluation of the relevant publications, and a presentation and systematic summary of the conclusions, which included the triangulation of several sources of experiential, contextual and scientific data.

The search for scientific information for all the research questions was conducted in several databases and was limited to certain types of publications (e.g., clinical practice guidelines, consensus conferences and systematic reviews) published between 2010 and 2016 in French or

English. The documents identified were selected independently by two examiners according to pre-established selection criteria. The quality of each publication selected was assessed with recognized standard evaluation checklists. Only good-quality publications were selected. Contextual and experiential data were gathered qualitatively throughout the project during consultations with the different stakeholders (e.g., monitoring committee, advisory committee, key informers, external experts and future users) by different means, namely, face-to-face and telephone encounters and email exchanges.

The data concerning the physiological (e.g., definitions of the different types of allergic and nonallergic reactions) and clinical (e.g., process leading to a diagnosis, the most common clinical allergic manifestations associated with BLs, important elements of the history, and criteria for referring patients to a specialist) were extracted from the different selected publications, worked on and improved with the Advisory Committee's members and adapted according to the needs of professionals who are not specialized in allergy and according to the context of Québec healthcare.

The recommendations concerning the choice of antibiotic therapy in a penicillin-allergic patient were developed on the basis of 1) the data gathered during the analyses of chemical structure similarities between the penicillins and cephalosporins following a special collaboration with the medical chemistry laboratory of the Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, 2) the data obtained from a systematic review with a meta-analysis based on individual and pooled data on the risk of cross-reactivity between the different BLs, 3) the experiential knowledge on the part of the Advisory Committee's allergists, and 4) the needs of primary care professionals when an allergist cannot be consulted.

The recommendations and strategies for documenting, sharing and sending data on allergic drug reactions across the different health professionals (e.g., pharmacists, physicians and nurses) and across the different levels of service (e.g., private or hospital pharmacy, medical clinic and emergency room) were developed on the basis of the recommendations extracted from the different publications selected with a view to contextualizing the practice in Québec, mainly on the basis of experiential data and following consultations with the different stakeholders. The feedback gathered during a province-wide online survey for assessing the relevance, user-friendliness, versatility and contents of a standardized form for reporting a new allergic reaction were used to improve the recommendations and better identify field needs.

Results

After completing its work, INESSS developed several practical tools containing, among other things, definitions, essential components of the history, profitable questions, and a list of severity criteria that can guide and assist the different professionals in adopting a more focused and more effective diagnostic approach when there is a suspected drug allergy.

The resemblance analyses and the results obtained in the meta-analysis led to the identification of BLs with a higher moderate risk of cross-reactivity with penicillins and those with a much lower risk. Clinical recommendations for the different professionals who are not specialized in allergy and a decision algorithm summarizing the main key criteria for managing the risk associated with reintroducing a BL based on the severity of the initially observed allergic reaction were therefore proposed.

Until health information on drug allergies is centralized in the Québec Health Record (QHR), INESSS is also proposing the use of a standardized form for reporting a new allergic drug reaction

in order to standardize the documentation methods and to ensure sustained communication between the different professionals, which is necessary for achieving the patient's therapeutic objectives. In light of its work, and following a public consultation and numerous discussions with different stakeholders, INESSS is also proposing implementation recommendations intended for the MSSS, healthcare software providers, healthcare facility administrators and other key players that will promote the implementation of such a form throughout the province.

Conclusions

Within these tools, INESSS wishes to support health professionals in the diagnostic approach to be used with a patient with symptoms suggestive of an allergy after taking penicillin or whose medical record indicates a suspected or confirmed drug allergy. Based on the different information gathered during the clinical interview, and following an analysis of the risks for the patient, the different professionals will therefore be better equipped and will be able to recommend discontinuing the drug, reintroducing it or, if there is some diagnostic doubt, turning to an allergist. Until the QHR becomes efficient and functional, the standardized form proposed by INESSS could be a good alternative for quickly improving the processes for documenting and reporting drug allergies and at the same time promoting more sustained communication between the different health professionals, which is necessary for patient safety.

Recommendations

During this project, INESSS developed a number of clinical recommendations for the different professionals who are not specialized in allergy and implementation recommendations for fostering the desired practice change.

For healthcare professionals (refer to [Addendum](#) for new clinical recommendations)

The recommendations developed in this project are being provided as a guide only and are not intended to replace a professional’s clinical judgement.

Choosing antibiotic therapy for a penicillin-allergic patient when an allergist cannot be consulted		
Immediate or delayed, <u>non-severe</u> reactions to a penicillin		
In a patient with a previous history (≥ 10 years) of a reaction and non-severe isolated cutaneous symptoms (e.g., maculopapular eruption [rash] or urticaria) <u>or</u> of a vague or unconvincing history, regardless of the amount of time that has passed, it is advisable to administer a BL as follows:		
Penicillins	Cephalosporins	Carbapenems
A penicillin may be administered with the aid of a graded challenge ¹⁻² under medical surveillance at the professional’s discretion and comfort level.	Cephalosporins with a high risk of cross-reactivity (10-15%) should preferably be administered with the aid of a graded challenge ¹⁻² under medical surveillance at the professional’s discretion and comfort level. Cephalosporins with a low risk of cross-reactivity (1-2%) may be administered at the usual dose with no increased risk ³ .	Carbapenems can be administered on a one-time basis at the usual dose with no increased risk.
Immediate or delayed, <u>severe</u> reactions to a penicillin		
In the context of a recent reaction (<10 years) and non-severe isolated cutaneous symptoms (e.g., maculopapular rash or urticaria) <u>or</u> of any of the following severity criteria: joint pain, serum sickness, anaphylaxis without shock or intubation, facial edema, slight breathing difficulties, cough or fever (regardless of the amount of time since the reaction) <u>or</u> if a penicillin allergy is confirmed by a skin or graded challenge, with no confirmation of a cross-allergy to other BLs and with no treatment recommendations specified by an allergist (excluding very severe reactions), it is advisable to administer a BL as follows:		
Penicillins	Cephalosporins	Carbapenems
<u>Penicillins should be avoided</u> ⁴ .	Cephalosporins with a high risk of cross-reactivity (10-15%) ⁴ should be avoided. Cephalosporins with a low risk of cross-reactivity (1-2%) should preferably be administered with the aid of a graded challenge ¹⁻² under medical surveillance at the professional’s discretion and comfort level.	Carbapenems should preferably be administered with the aid of a graded challenge ¹⁻² under medical surveillance at the professional’s discretion and comfort level.
Immediate or delayed, <u>very severe</u> reactions to a penicillin		
Regardless of how far back the allergic history dates, if the patient experienced anaphylactic shock with or		

without intubation, hemolytic anemia, liver or kidney damage, desquamation, blisters, pustules, bullae, oral or genital mucosal involvement, purpura, ocular involvement or a syndrome of the SJS/TEN, DRESS or AGEP⁵ type, it is advisable to avoid all BLs and to refer the patient to a specialist for a more thorough consultation.

Cephalosporins with a ~~high~~ moderate risk of cross-reactivity:

- 1st-generation: cefadroxil, cephalexin
- 2nd-generation: cefaclor, cefprozil, cefoxitin

Cephalosporins with a low risk of cross-reactivity:

- 1st-generation: cefazolin
- 2nd-generation: cefuroxime
- 3rd-generation: cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone
- 4th-generation: cefepime

Warnings

1. **Graded challenge or test dosing** pose certain risks and can sometimes cause severe reactions. They should be performed under the highest possible safety conditions by trained personnel with resuscitation equipment on hand. An evaluation by a specialist is recommended for patients at greater risk who are likely to use this type of antibiotic more frequently (e.g., those with recurrent bacterial infections or with COPD with frequent superinfections, cystic fibrosis or an immune deficiency).
2. The patient's **verbal consent** should be obtained and noted in his/her medical record before administering the drug, or in accordance with the current procedure at the facility. It is recommended that the patient be observed for one hour or longer after the drug is administered.
3. If there is no other treatment option and this type of antibiotic must absolutely be used (e.g., in the case of neurosyphilis), a **desensitization protocol** under high in-hospital surveillance should be considered before administering the drug (after weighing the risks and benefits). Desensitization protocols apply only to IgE-mediated allergic reactions (type 1 or immediate).
4. Delayed severe reactions to a BL of the SJS/TEN, AGEP or DRESS type are **absolute contraindications** to any re-exposure to this type of antibiotic in the future and require a consultation with a specialist.

Documenting and sharing information

Document the drug allergy status in the patient's medical record using one of the following terms:

- Confirmed drug allergy.
- Suspected drug allergy.
- Allergy assessment requested.
- No known drug allergies.

If a patient is suspected of having a drug allergy, document the reaction using a structured approach that includes at least the following:

- The name of the drug* (trade or generic name) suspected of having caused the reaction (dose and route of administration);
- A detailed description of the reaction (symptoms, severity, duration)*;
- The patient's age at the time of the reaction;
- The time to the onset of symptoms from when the drug was initiated;
- The treatments or interventions required to treat the patient after his/her allergic reaction.

* The name of the drug and the type of reaction are the most important information to be recorded in patient's medical record.

Use a standardized new allergic reaction reporting form, such as the one proposed by INESSS. The form should be kept in the patient's medical record in accordance with the facility's current rules and sent (if possible and within a reasonable amount of time) to the other healthcare professionals following the patient (e.g., the healthcare professional who requested the consultation, general practitioner, dentist, pharmacist, home care nurse, etc.).

The drug allergy status should be documented separately from other adverse drug reactions (ADRs) (e.g., intolerance) and be clearly visible in the patient's medical record and drug profile.

Check a patient's drug allergy status and confirm it with him/her (or with family members or caregivers, if need be) before prescribing, dispensing or administering a drug.

Keep complete, up-to-date information on the patient's drug allergy status in his/her medical record and include this information on the following documents in particular:

- A consultation request to a specialist;
- A consultation report to the treating physician;
- A referral letter or a follow-up request from a general practitioner;
- The hospital pharmacy's computerized drug profile;
- The hospital discharge summary;
- Prescriptions sent to community pharmacies;
- Transfer of the drug profile from the community pharmacy;
- The hospital's medical records department;
- Any document that might be given to the patient (e.g., a list of medications).

The allergy specialist should document the following in the patient's medical record:

- The diagnosis, the name of the offending drug and the tests used to confirm or rule out the diagnosis of allergy;
- The drugs or classes of drugs to be avoided in the future.

Take the necessary steps to ensure that the patient is clearly informed of the diagnosis, the type of reaction he/she experienced, and the name of the drug involved (if applicable) so that he/she will remember this and inform the different healthcare professionals concerned.

After the information is provided to the patient and his/her family, healthcare professionals should check for comprehension.

Criteria for referrals to a specialist

Immediate allergic reactions (IgE-mediated)

Patient who had a suspected anaphylactic reaction, of which the details are poorly documented or the cause is unknown (e.g., any unexplained anaphylactic reaction during the administration of a BL together with several other agents).

Very severe delayed allergic reactions

Patient with a history (suspected or confirmed) of severe delayed reactions, such as DRESS syndrome, SJS/TEN or AGEP.

Allergic reactions in a special patient subgroup

- ✓ Patient with a history (suspected or confirmed) of allergic reactions to BLs (immediate or delayed) if he is likely to use this type of antibiotic more often (e.g., patients with recurrent bacterial infections or with COPD with frequent superinfections, cystic fibrosis or an immune deficiency).
- ✓ Patient with a history (suspected or confirmed) of allergic reactions to BLs (immediate or delayed) who requires treatment for a disease or a condition that can be treated only with BLs (e.g., neurosyphilis).
- ✓ Pediatric patient with a history (suspected or confirmed) of allergic reactions to BLs (immediate or delayed) so that he is not incorrectly labelled allergic and so that he can access the best therapeutic tools.
- ✓ Polymedicated patient (e.g., elderly person) with a history (suspected or confirmed) of allergic reactions to BLs (immediate or delayed) who is at greater risk for drug interactions or in whom safe options are more limited (e.g., patient who is currently on medications that prolong the QT interval).

Multiple allergy

Patients with a history of allergic reactions to BLs and to at least one other class of antibiotics, specifically, patients allergic to:

- penicillins and quinolones;
- penicillins and macrolides;
- penicillins and trimethoprim-sulfamethoxazole.

For the MSSS

Recommendations
<ul style="list-style-type: none">✓ Create favourable conditions for the large-scale dissemination and appropriation of the “ New allergic drug reaction reporting form ” (AH-707A DT-9309)² standardized and proposed by INESSS by establishing collaborative initiatives with the partners in the healthcare system.
<ul style="list-style-type: none">✓ Improve the allergy/adverse effects module developed in Cristal Net, the province wide electronic health record system (EHR), according to INESSS’s terminology and best practices, as recommended in INESSS’s information brief and tools, such as the new allergic drug reaction reporting form.✓ Ensure that the information in the “new allergic drug reaction reporting form” proposed by INESSS is usable by the different healthcare software programs in the form of indexed/digitized/interoperable data to make exporting them to the Québec Health Record (QHR) easier, if applicable. <i>One of the avenues to explore consists in modifying the certification criteria (technical and functional standards) for the different healthcare software programs (e.g., electronic medical file [DMÉ], EHR, pharmacy software) and in making the allergy and intolerance aspect a priority in Bill 59 (QHR).</i>✓ Take steps to ensure that the allergy/intolerance modules in the different healthcare software programs enable the user to provide greater detail on observed reactions with free text.
INESSS can help the MSSS achieve its objectives, particularly in terms of standardizing the terminology and the documentation and sharing of information on drug allergies.
<i>This contribution could take the form of participation on ministerial committees set up when developing the allergy and intolerance aspect addressed in Bill 59, if applicable, and provincial discussion tables for modifying the forms and developing the provincial Cristal-Net EHR.</i>

² AH-707A DT-9309 : Version anglaise du formulaire normalisé « New allergic drug reaction reporting form ».

For the managers of healthcare facilities, FMGs/FMUs and private medical and dental clinics, and community pharmacy owners

Recommendations

For those without access to the provincial Cristal-Net EHR

Use the tools created by INESSS to develop standardized rules or procedures to document drug allergies. To this end:

- ✓ Until drug allergy-related health information is centralized in the QHR and the provincial EHR is implemented, institute procedures to promote the sharing and disclosure of and access to the information in the “new allergic drug reaction reporting form” and inform health professionals of their new responsibilities.

Some of the items to be considered are support for drug reconciliation or the patient’s discharge medications, the hospital discharge summary and any other document shared during the patient’s care trajectory with the duly completed “new allergic drug reaction reporting form(s)”.

- ✓ Promote the use of the standardized “new allergic drug reaction reporting form” in Québec’s healthcare facilities by establishing clear rules and making it easily accessible, for example, via the facility’s intranet or via healthcare document management software.
- ✓ Encourage the transition from the paper form to the electronic form with a view to integration with all the medical/administrative systems.

For those with access to the provincial Cristal-Net EHR

Update the standardized rules or procedures for documenting drug allergies. To this end:

- ✓ Until the allergy/adverse effects module of the provincial EHR is harmonized with the terminology and contents of the tools developed by INESSS, institute procedures to facilitate the sharing and disclosure of and access to the information in the “new allergic drug reaction reporting form” and inform health care professionals of their new responsibilities.

Some of the items to be considered are support for drug reconciliation or the patient’s discharge medications, the hospital discharge summary and any other document shared during the patient’s care trajectory with the duly completed “new allergic drug reaction reporting form(s)”.

- ✓ Promote the use of the standardized “new allergic drug reaction reporting form” and the tools developed by INESSS in Québec’s healthcare facilities by establishing clear rules and making them easily accessible, for example, via the facility’s intranet or via healthcare document management software.

For professional orders, federations and associations

Recommendations

- ✓ Promote the appropriation and use of the practice aid tools developed by INESSS and the “new allergic drug reaction reporting form” through the usual means of dissemination and as part of continuing education activities.

For faculties of medicine, pharmacy, nursing and dentistry

Recommendations

- ✓ Encourage the professors in charge of courses on drug allergies or the treatment and prevention of infections requiring the use of BL in the faculties of medicine, pharmacy, nursing and dentistry to integrate into the course plans the practice aid tools developed by INESSS.

For suppliers of healthcare software programs

Recommendations

- ✓ Host the different practice aid tools developed by INESSS and ensure that they are easily accessible to the different healthcare professionals.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology</i>
AACODS	<i>Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date and Significance</i>
AGEP	<i>Acute Generalised Exanthematous Pustulosis</i>
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II</i>
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
BDPP	Base de données sur les produits pharmaceutiques
BL	bêta-lactamines
CISSS	Centres intégrés de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
DCI	Dossier clinique informatisé
DRESS	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DGPPQ	Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité
DGSSMU	Direction générale des services de santé et médecine universitaire
DMÉ	Dossiers médicaux électroniques
DSQ	Dossier Santé Québec
EIM	effets indésirables médicamenteux
ENDA	<i>European Network of Drug Allergy</i>
EMP	éruption maculopapuleuse
ÉTS	évaluation des technologies de la santé
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMF	Groupe de médecine familiale
GPC	guide de pratique clinique
Ig	immunoglobuline
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
NCGC	<i>National Clinical Guideline Centre</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PIPOH	<i>Patient-Intervention(s)-Professionals-Outcomes-Healthcare setting</i>

RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RS	revue systématique
SE	savoir expérientiel
SJS	<i>Stevens-Johnson syndrome</i> (syndrome de Stevens-Johnson)
TEN	<i>Toxic epidermal necrolysis</i> (nécrolyse épidermique toxique)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

GLOSSAIRE

Les définitions présentées dans le glossaire ont été travaillées dans le cadre des questions de recherche 1 et 2.1 du présent projet à partir des données extraites de la littérature et du savoir expérimentiel du Comité consultatif et elles ont été adaptées en fonction des besoins des professionnels de première ligne.

Pour plus d'information, consulter l'outil interactif de l'INESSS : [Outil interactif](#).

Anaphylaxie

Réaction grave et systémique, qu'elle soit médiée ou non par les immunoglobulines E (IgE), qui apparaît rapidement suivant la dégranulation des mastocytes et qui touche plus d'un système du corps humain (p. ex., peau, systèmes gastro-intestinal, respiratoire, cardiovasculaire).

Atopie

Prédisposition personnelle et (ou) familiale de certaines personnes à produire des anticorps IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes, généralement des protéines. Ce terme ne devrait être utilisé que si une sensibilisation IgE dépendante a été documentée par la présence d'anticorps IgE dans le sérum, ou par la présence de tests cutanés positifs (p. ex., l'asthme allergique est une manifestation clinique de l'atopie au même titre que la rhinite allergique et l'eczéma atopique).

Désensibilisation médicamenteuse

Induction d'un état **temporaire** de tolérance vis-à-vis d'une substance responsable d'une réaction allergique. La désensibilisation médicamenteuse s'applique uniquement en cas d'allergie IgE-médiée. Elle se fait sous haute surveillance hospitalière et devrait être prise en compte uniquement lorsque le médicament incriminé est indispensable et qu'il n'y a pas d'autres options de traitement efficace disponible.

Effets indésirables médicamenteux (EIM)

Réactions secondaires à un médicament qui sont néfastes et non voulues, et qui se manifestent à des doses normalement utilisées chez l'homme. Les EIM comprennent également les réactions nuisibles pouvant découler d'un surdosage, d'une intoxication ou d'une mauvaise qualité du produit. Les EIM peuvent être classées en deux catégories : les effets indésirables prévisibles et les effets indésirables imprévisibles.

Effets indésirables prévisibles (réactions de type A)

Réactions néfastes liées à un effet pharmacologique prévisible à partir des propriétés pharmacologiques connues d'un médicament et qui ne comprennent aucune activation du système immunitaire. Les effets indésirables prévisibles peuvent survenir chez n'importe qui et représentent entre 85 à 90 % des EIM. Ils sont généralement dose-dépendants, peuvent habituellement être reproduits et étudiés expérimentalement et ont souvent déjà été identifiés avant la commercialisation du médicament.

Effets indésirables imprévisibles (réactions de type B)

Réactions qui peuvent relever d'un mécanisme immunologique ou non immunologique, qui surviennent chez un sous-groupe de patients qui présentent des signes et des symptômes différents de l'action pharmacologique attendue du médicament. Les effets indésirables imprévisibles représentent entre 10 et 15 % des EIM et sont indépendants de la dose du médicament utilisée. Les réactions imprévisibles incluent les réactions allergiques ainsi que les intolérances, les réactions pseudo-allergiques et les réactions idiosyncrasiques.

Éruption maculopapuleuse (EMP, ou rash maculopapuleux)

Éruption cutanée érythémateuse souvent prurigineuse pouvant s'effacer temporairement à la pression et qui est caractérisée par la présence de lésions maculeuses (érythème superficiel sans relief et sans infiltration) et (ou) de lésions papuleuses (lésions localisées du derme, surélevées et sans infiltration). Les deux types de lésions peuvent apparaître de manière isolée chez un patient; lorsqu'elles coexistent, il s'agit alors de lésions maculopapuleuses. Ces lésions peuvent rester séparées les unes des autres ou confluer en larges plaques (coalescence).

Intolérance

Réaction non immunologique attribuable à un effet pharmacologique indésirable exagéré survenant suivant la prise d'une dose très faible ou usuelle d'un médicament et dont les mécanismes d'action sont souvent méconnus.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP, ou *Acute generalized exanthematous pustulosis*)

Éruption cutanée érythémateuse rouge vif, œdématiée et associée à de multiples pustules stériles non folliculaires situées principalement dans la région du tronc, du cou et des grands plis. Un état fébrile est fréquemment associé, de même qu'une leucocytose avec neutrophilie. En général, il n'y a pas d'atteinte d'organe interne.

Réactions allergiques médicamenteuses

Réactions imprévisibles non liées à la dose ou à un effet pharmacologique pour lesquelles un mécanisme immunologique clair (c.-à-d. qui provoque la production d'anticorps ou l'activation des cellules T spécifiques à un médicament, ou les deux) est démontré. Cliniquement, les réactions sont classifiées d'« immédiates » ou de « retardées », en fonction du délai d'apparition en cours de traitement. Les réactions allergiques surviennent après une période de sensibilisation (bien que celle-ci puisse ne pas être évidente cliniquement) et ne comprennent pas uniquement les réactions médiées par les IgE.

Réactions allergiques immédiates (réactions IgE-médiées ou réactions de type I)

Réactions qui se déclarent généralement en moins d'une heure mais qui peuvent parfois aller jusqu'à 4 à 6 heures après la prise d'un médicament. Les symptômes typiques comprennent de l'urticaire et (ou) de l'angioœdème et (ou) de l'hypotension et (ou) des bronchospasmes et peuvent mener à une anaphylaxie et ultimement, à un choc anaphylactique. Les réactions immédiates sont induites par un mécanisme IgE-médié (de type I, selon la classification de Gell et Coombs).

Réactions allergiques retardées (réactions non immédiates)

Réactions qui peuvent survenir à tout moment à partir d'une heure suivant l'administration d'un médicament. Ces réactions apparaîtront généralement entre quelques heures jusqu'à plusieurs jours suivant la prise de l'antibiotique (elles peuvent également apparaître jusqu'à 6 semaines après dans le cas d'un syndrome de DRESS [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]).

Ces réactions sont souvent induites par un mécanisme allergique dépendant des cellules T (de type IV, selon la classification de Gell et Coombs). Les symptômes cutanés communément rencontrés comprennent les éruptions maculopapuleuses. Toutefois, certaines réactions allergiques de type IV sont plus graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (SJS / TEN), le syndrome de DRESS et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP).

Plus rarement, un mécanisme par les IgG et IgM peut également être associé (de types II et III, selon la classification Gell et Coombs) et provoquer des symptômes qui touchent plusieurs autres organes (p. ex. : hépatite, néphrite interstitielle, anémie hémolytique et maladies sériques).

Réactions allergiques de type I (réactions immédiates ou IgE-médiées)

Réactions attribuables à des anticorps de type IgE fixés sur les mastocytes et sur les basophiles. Au contact du médicament, ils provoquent la dégranulation de ces cellules qui libèrent alors des amines vasoactives dans la circulation. Ces molécules sont les médiateurs biochimiques de l'allergie (p. ex. : histamine, sérotonine, protéase, tryptase, prostaglandines, leucotriènes).

Réactions allergiques de type II (réactions retardées cytotoxiques)

Réactions dites cytotoxiques et attribuables aux anticorps de type IgG ou IgM sanguins qui ciblent le médicament lui-même fixé à la surface de certaines cellules. La réaction qui s'en suit entraîne la destruction de la cellule.

Réactions allergiques de type III (réactions retardées à complexe immun)

Réaction causée par la formation de complexes immuns composés d'un réseau d'anticorps (IgG ou IgM) et d'antigènes (médicament) entraînant la formation d'agrégats insolubles de grande taille qui se précipitent dans les tissus ou les vaisseaux sanguins. Ces complexes entraînent alors une activation du complément et le recrutement des cellules polynucléaires (p. ex., neutrophiles, éosinophiles et basophiles) et des monocytes ainsi qu'une libération de cytokines pro-inflammatoires provoquant ultimement des lésions tissulaires.

Réactions allergiques de type IV (réactions retardées à médiation cellulaire)

Réactions médiées par les lymphocytes T auxiliaires CD4+ (Th1, Th2 ou Th17) ou cytotoxiques CD8+ spécifiques à l'antigène qui permettent le recrutement et l'activation des monocytes / macrophages et d'autres cellules polynucléaires (neutrophiles et éosinophiles). Ce type de réaction survient généralement après trois jours de traitement. Cependant, elle peut débuter plus tôt ou survenir quelques jours après l'arrêt du traitement.

Réactions pseudo-allergiques (réactions non spécifiques)

Réactions aux médicaments qui peuvent mimer une réaction allergique et qui sont cliniquement similaires, mais qui ne comprennent aucune activation du système immunitaire (ne sont pas IgE-médiées). Les réactions sont plutôt causées par la libération non spécifique de plusieurs médiateurs, dont l'histamine, suivant la dégranulation des mastocytes et des basophiles provoquée par le médicament. Ces réactions peuvent parfois être graves (anaphylaxie).

Sévère

Dans la nomenclature médicale lorsqu'il est question de gradation dans l'évolution d'une maladie, le terme sévère sert à marquer une différence d'intensité par rapport à grave, il désigne alors le plus haut degré d'intensité d'une affection ou d'une réaction³.

Selon Santé Canada, le terme « sévérité » définit l'intensité globale d'un incident précis ou d'une maladie comme étant légère, modérée ou sévère. Par contre, le terme « grave » définit l'état clinique d'un patient à un instant précis et apprécie souvent l'intensité d'un événement aigu. Il s'applique à des effets ou à des critères généralement associés à des incidents qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du patient (p. ex., l'anaphylaxie est une réaction allergique sévère, le choc anaphylactique est un événement grave)⁴.

Syndrome de DRESS

Le syndrome de DRESS est un syndrome allergique grave attribuable à un médicament, très souvent caractérisé par une éruption cutanée importante. Il s'agit le plus souvent d'une éruption maculopapuleuse très inflammatoire touchant > 50 % de la surface corporelle. Un œdème facial est souvent associé. Les patients ont typiquement un état général diminué, de la fièvre, et présentent parfois des lymphadénopathies. Le bilan sanguin est souvent caractérisé par une lymphocytose et une éosinophilie marquée. Les patients touchés présentent une atteinte d'au moins un organe interne (le plus souvent, une hépatite).

Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (TEN)

Maladies dermatologiques aiguës et graves, le plus souvent provoquées par une allergie médicamenteuse et caractérisées par la destruction brutale et le détachement de la couche superficielle de la peau (signe de Nikolsky, présence de vésicules ou de bulles) et par l'atteinte des muqueuses (le plus souvent au niveau des muqueuses labiales et orales, mais qui peut également atteindre d'autres muqueuses et se présenter sous forme de conjonctivite, bronchite, etc.).

Test de provocation

Le test de provocation est considéré comme étant le *gold standard* (test de référence) permettant de repérer un médicament responsable d'une réaction allergique. Il consiste à administrer au patient le médicament incriminé par dose croissante jusqu'à atteindre la dose thérapeutique. L'administration du médicament devrait idéalement se faire en trois étapes : la première dose devrait contenir 1 % de la dose totale du médicament, la deuxième, 10 % de la

³ Office québécois de la langue française (OQLF). Banque de dépannage linguistique [site Web], disponible à : <http://www.oqlf.gouv.qc.ca/ressources/bdl.html>.

⁴ Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie [site Web], disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2a-fra.php>.

dose totale, suivie par une troisième administration contenant 100 % de la dose du médicament. Un délai de 30 à 60 minutes est conseillé entre chacune des doses administrées, avec une observation du patient de 60 minutes après l'administration de la dernière dose.

Urticaire

Lésions dermatologiques ortiées (ressemblant à une piqûre d'ortie) de couleur rosée ou rouge, comprenant un surélévement de l'épiderme et qui s'accompagne de démangeaisons souvent intenses. Les lésions peuvent se retrouver sous forme de papules (≤ 1 cm) et rester séparées les unes des autres ou confluer en larges plaques (≥ 1 cm). Les lésions et les plaques individuelles sont fugaces et changent de forme ou disparaissent en quelques heures (moins de 2-3 heures). L'éruption peut être limitée à une seule partie du corps ou s'étendre à plusieurs régions. Une réaction urticarienne de type IgE-médiée dure généralement moins de 24 heures au même endroit et se résout généralement sans laisser de trace sur la peau et sans desquamation. Lorsque l'urticaire est plus profonde, les lésions siègent dans le derme profond et l'hypoderme. Il s'agit d'un œdème ou d'une urticaire sous-cutanée aiguë.

INTRODUCTION

À des fins pratiques, le terme « céphalosporine », lorsque celui-ci est présenté en tant que bêta-lactamine dans le présent avis, inclut la céfoxitine, malgré le fait que celle-ci soit considérée comme une céphamycine par le système de classification de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) et qu'elle soit classée dans la Liste de médicaments de la Régie de l'assurance médicament du Québec⁵ dans la sous-sous-classe des divers bêta-lactamines, au même titre que les carbapénèmes. Ce choix s'appuie notamment sur le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)⁶ établie par l'Organisation mondiale de la Santé, utilisé par le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques et la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada, dans lequel la céfoxitine est classée avec les céphalosporines de 2^e génération.

Problématique

Les bêta-lactamines (BL), particulièrement les pénicillines, sont les antibiotiques les plus fréquemment incriminés lors de réactions allergiques médicamenteuses. Ces réactions sont généralement rapportées dans les dossiers des patients sans que celles-ci soient clairement décrites et démontrées par des tests diagnostiques appropriés. La plupart du temps, le diagnostic est posé dans l'enfance et demeure jusqu'à l'âge adulte. Le patient conserve donc cette étiquette toute sa vie sans qu'aucune autre investigation complémentaire ne soit faite. Il est estimé que sur 100 patients, en moyenne, 10 rapportent des réactions présumées allergiques aux pénicillines. Or, moins d'un patient du groupe recevra un réel diagnostic d'allergie à ces antibiotiques [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010]. Cet excès de prudence, combiné à une méconnaissance des risques de réaction croisée entre les différentes classes de BL, a une incidence majeure sur les coûts de traitement puisque la majorité des patients seront privés de tout antibiotique appartenant aux BL, au profit d'autres antibiotiques à plus large spectre, notamment la vancomycine et les quinolones [Sade *et al.*, 2003; MacLaughlin *et al.*, 2000]. Le traitement par ces antibiotiques conduirait également à une augmentation de la résistance aux antibiotiques et favoriserait la colonisation par des souches bactériennes résistantes telles que l'entérocoque résistant à la vancomycine en plus d'augmenter le taux d'incidence de la diarrhée récurrente associée au *Clostridium difficile* [Loo *et al.*, 2005; Fridkin *et al.*, 2001].

Par ailleurs, le terme « allergie » possède une connotation très large auprès des patients et la nomenclature utilisée par les professionnels de la santé n'est pas toujours consensuelle. De plus, les symptômes rapportés par les patients, que les professionnels de la santé consignent dans leurs dossiers médicaux ou pharmacologiques, peuvent parfois manquer de précision. L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique. Cette définition est importante, car bon nombre de réactions faisant suite à une prise médicamenteuse ressemblent cliniquement à de l'allergie, mais n'ont aucun support immunologique (p. ex., une intolérance). La plupart des patients qui se disent « allergiques aux pénicillines » pourraient donc tolérer ce traitement (ou un dérivé appartenant aux BL) et en bénéficier de nouveau, sans présenter de réaction clinique grave. De plus, même en cas d'allergie avérée de type I, l'allergie peut ne pas

⁵ Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments – Décembre 2016. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments.pdf>.

⁶ Organisation mondiale de la Santé (OMS). ATC/DDD Index [site Web], disponible à : https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

persister dans le temps et se résoudre avec les années, puisqu'il a été démontré que certains patients peuvent perdre jusqu'à 80 % de leurs immunoglobulines E (IgE) spécifiques contre l'antibiotique incriminé 10 ans après la réaction initiale [Terico et Gallagher, 2014; Joint Task Force on Practice Parameters, 2010].

Contexte de l'amorce des travaux

C'est donc dans ce contexte que les parties prenantes qui participent à la mise à jour des guides d'usage optimal en antibiothérapie ont soulevé le besoin de faire la lumière sur la problématique des allergies médicamenteuses, particulièrement celles aux BL, au Québec, et d'élaborer des outils d'aide à la pratique afin : 1) de disposer d'une classification plus uniforme des différents types de réactions allergiques et non allergiques; et 2) d'améliorer la prise en charge des patients allergiques aux pénicillines en première ligne en leur permettant d'avoir recours à des antibiotiques plus appropriés selon le contexte clinique. La problématique reliée à la documentation des allergies médicamenteuses et le partage de l'information à travers tout le continuum de soins ont également été soulevés. Dans le cadre de ce projet, l'Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a donc tenté de faire un survol du sujet et propose à la lumière de ses recherches, certaines pistes de solution.

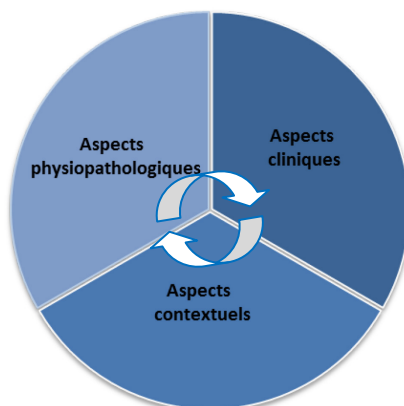
1 MÉTHODOLOGIE

Le présent projet avait pour objectifs de réaliser un avis accompagné de recommandations destinées aux décideurs pour standardiser la pratique au regard du diagnostic, de la documentation et du partage de l'information de santé relative aux allergies médicamenteuses, particulièrement aux BL ainsi qu'une série d'outils d'aide à la pratique afin d'assister les professionnels de la santé non spécialisés dans le domaine de l'allergie. À cette fin, le projet visait à :

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

Pour atteindre ces objectifs, l'INESSS a élaboré un cadre d'analyse, présenté à la figure 1, afin de cerner les aspects à documenter pour élaborer les recommandations de cet avis.

Figure 1 Cadre d'analyse



Ces éléments ont été triangulés avec les savoirs contextuel et expérientiel des parties prenantes ayant collaboré aux travaux, lesquelles ont également soulevé les éléments de controverse, les aspects facilitants et contraignants et les conditions optimales dans la pratique actuelle.

La méthodologie utilisée pour collecter les informations respecte les normes de l'INESSS. Le détail de la méthodologie est décrit ci-dessous.

1.1 Élaboration des questions de recherche

Les questions de recherche ont pour la plupart été formulées en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (*Patient-Intervention(s)-Professionals-Outcomes-Healthcare setting*).

La présente section fait état des aspects méthodologiques qui sont communs à l'ensemble des questions de recherche. Les sections suivantes décrivent la méthodologie propre à chacune des questions de recherche ainsi que les résultats obtenus (sauf exception et lorsque cela est précisé).

Le modèle logique fourni à l'annexe A illustre l'ensemble des éléments du modèle PIPOH pertinents ainsi que les questions de recherche qui ont été considérées dans le contexte de ce projet.

1.1.1 Aspects physiopathologiques

1. Quelles sont les distinctions physiopathologiques des réactions allergiques médicamenteuses (immédiates et retardées) et non allergiques (p. ex., intolérance, pseudo-allergie) ?

1.1.2 Aspects cliniques

1.1.2.1 Processus menant au diagnostic

2. Quelles sont les principales manifestations cliniques associées aux réactions allergiques médicamenteuses ?
 - Quels sont les principaux signaux d'alerte cliniques et biologiques, et les signes de gravité suggérant une atteinte cutanée importante et (ou) une réaction systémique ?
 - Comment distinguer une éruption maculopapuleuse (EMP) bénigne d'une réaction allergique immédiate de type urticarienne ou d'une réaction allergique retardée sévère ?
3. Quels sont les éléments importants de l'anamnèse en cas de réaction allergique médicamenteuse (antérieure ou actuelle) à une BL ?

1.1.2.2 Évaluation du risque de réaction croisée et choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines

4. Quel est le degré de similarité des structures moléculaires et des propriétés physico-chimiques entre les différentes classes de BL ?
5. Quelles sont les BL, parmi les céphalosporines et les carbapénèmes, qui comportent un risque plus élevé de provoquer une réaction croisée chez un patient allergique aux pénicillines ?
6. Chez un patient qui se présente avec une allergie (soupçonnée ou confirmée) à une pénicilline pour lequel ce type d'antibiotique est généralement indiqué en

première intention, quelles sont les meilleures options parmi les autres BL selon que l'allergie à la pénicilline était de type immédiate, retardée sévère ou retardée non sévère ?

7. Dans quelles circonstances une BL peut-elle être administrée en toute sécurité suivant un événement allergique (soupçonné ou confirmé) sans qu'un bilan allergologique complet soit réalisé ou lorsqu'il est impossible d'effectuer les différents tests ?
8. Quelles sont les procédures à suivre et les conditions préalables nécessaires à la réalisation des tests de provocation en première ligne ?

Pour la question 5 portant sur les risques de réaction croisée, le détail de la méthodologie est disponible dans le rapport de la revue systématique (RS) avec méta-analyse intitulée « *Allergie aux bêta-lactamines : évaluation du risque de réaction croisée aux céphalosporines et carbapénèmes chez des patients ayant une allergie confirmée aux pénicillines* » qui se retrouvera bientôt sur le site Web de l'INESSS www.inesss.qc.ca.

1.1.2.3 Documentation et partage de l'information

9. Quelles sont les meilleures stratégies pour documenter, partager et transmettre des informations concernant les réactions allergiques médicamenteuses entre les différents professionnels de la santé (p. ex., pharmaciens, médecins, infirmières) et à travers les différents paliers de services (p. ex., aux pharmacies privées ou en milieu hospitalier, aux cliniques médicales, aux soins d'urgence) dans le but d'uniformiser et de rendre accessible l'information au moment opportun, de diminuer les risques d'erreur et de favoriser la qualité et la continuité des soins de façon plus sécuritaire ?
10. Quels sont les éléments importants qui devraient se retrouver dans un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse afin de standardiser les processus de documentation et de partage de l'information entourant ce type de réaction dans l'ensemble du réseau de santé québécois ?
11. Quels sont les aspects contextuels à prendre en considération lors de l'élaboration et de l'implantation d'un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse ?
 - Quels sont les besoins dans l'ensemble du réseau québécois ?
 - Quels sont les enjeux d'appropriation et d'utilisation (implantation / opérationnalisation) d'un tel formulaire ?

1.1.2.4 Critères d'orientation vers les services spécialisés

12. Quels sont les critères d'orientation vers les services spécialisés en immunologie-allergie ?

1.1.3 Aspects contextuels

Pour mieux comprendre l'organisation des soins et services en première ligne ainsi que la pratique au Québec lors de la prise en charge des personnes ayant des allergies médicamenteuses, connaître les besoins sur le terrain et les meilleures méthodes pour diagnostiquer et documenter ce type de réaction, des revues descriptives ont été réalisées en

plus de la consultation des différentes parties prenantes (Comité consultatif, Comité de suivi, Comité de gouvernance, informateurs clés). Les aspects suivants ont été pris en considération :

- l'organisation des soins et services en première ligne ainsi que la pratique, au Québec, lors de la prise en charge des patients ayant une allergie aux pénicillines (p. ex., l'accessibilité et l'utilisation des tests cutanés et des tests de provocation en première ligne);
- les éléments pertinents à documenter lorsqu'un patient se présente avec une allergie médicamenteuse;
- les enjeux (les barrières et les facteurs facilitants) qui peuvent influencer les éléments suivants (ou y être reliés) :
 - le comportement lié à la prescription des antibiotiques en présence d'une allergie soupçonnée aux pénicillines en première ligne, au Québec;
 - l'accessibilité limitée des spécialistes en immuno-allergologie, selon les différentes régions au Québec;
 - la standardisation du processus de documentation et de partage de l'information entourant les réactions allergiques médicamenteuses, au Québec;
 - le déploiement d'un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse normalisé pour l'ensemble des établissements de soins de santé, au Québec;
- les aspects relatifs aux allergies qui mériteraient des rappels ou des formations aux cliniciens non spécialisés en allergie;
- les croyances populaires et les mythes qui entourent les allergies médicamenteuses.

1.2 Stratégie de recherche

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, l'INESSS a effectué la recherche de l'information dans plus d'une base de données. De plus, une recherche particulière a été menée afin de répertorier les études ou documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs.

La recherche d'information scientifique pour l'ensemble des questions de recherche a été effectuée dans plusieurs bases de données : PubMed (NLM), Embase (OvidSP) et EBM Reviews (OvidSP).

La recherche a été limitée à certains types de publication : les guides de pratique clinique (GPC), les conférences de consensus et les rapports d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS), ainsi que les revues systématiques associées, publiés entre 2010 et 2016, en français ou en anglais. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres études pertinentes.

Une recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Web des agences d'évaluation telles que le *National Guideline Clearinghouse*, le *Guidelines International Network*, la Haute Autorité de Santé (HAS) et le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) pour répertorier respectivement les rapports d'ÉTS et les GPC qui n'ont pas pu être repérés dans les bases de données scientifiques classiques.

Le moteur de recherche Google Scholar a été consulté afin de cibler toute autre publication scientifique jugée pertinente et les parties prenantes ont aussi été appelées à les informer de toute publication qui leur semblait appropriée.

L'INESSS a également consulté les sites des agences réglementaires telles que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), Santé Canada, la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ainsi que certaines sociétés savantes⁷.

L'annexe B détaille la stratégie de recherche complète pour l'ensemble des questions de recherche.

1.3 Sélection des documents

Deux examinateurs (GR et EVB) ont sélectionné les documents répertoriés par la recherche de l'information scientifique de façon indépendante, selon les critères de sélection préétablis. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième examinateur (FK). L'annexe C présente les critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques pour l'ensemble des questions de recherche.

Un seul examinateur (GR) a cependant sélectionné l'information issue de la littérature grise. En cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue.

L'annexe D fournit le processus complet de sélection des études, comprenant un diagramme de flux. Les annexes E et F dressent la liste et les caractéristiques des études incluses ainsi que la liste des études exclues et les raisons d'exclusion, respectivement.

1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Deux examinateurs (GR et EVB) ont évalué la qualité des études de façon indépendante. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'une troisième examinatrice (FK).

L'outil d'évaluation *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) a été utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des GPC [Brouwers *et al.*, 2010]. Dans le cadre de ce projet, les documents de bonne qualité sont ceux ayant obtenu un score global (tenant compte des résultats des deux évaluateurs) fixé arbitrairement à 75 % ou plus, les documents de qualité modérée, un score global entre 50 % et 74 %, les documents de faible qualité, un score global entre 25 % et 49 % et les documents de très faible qualité sont finalement ceux ayant obtenu un score global de moins de 25 %. La liste de vérification *Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date and Significance* (AACODS) a été employée pour apprécier l'information issue de la littérature grise afin d'en juger la crédibilité et la fiabilité [Tyndall, 2008].

L'annexe G brosse un portrait des résultats détaillés de l'évaluation de la qualité méthodologique avec la grille AGREE II et l'annexe H décrit les résultats relatifs à l'évaluation et à l'appréciation critique de la littérature grise.

1.5 Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par un examinateur (GR) à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième examinateur (EVB). L'annexe I fait état des grilles d'extraction utilisées.

⁷ American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI), Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI), European Academy of Allergy, Asthma & Immunology (EAAAI), European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) et World Allergy Organization (WAO).

La preuve scientifique extraite des études primaires retenues pour les deux questions de recherche en lien avec la méta-analyse a été résumée sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les principaux résultats ont été présentés sous forme de tableaux (pour plus de détails, consulter le rapport de revue systématique avec méta-analyse [bientôt disponible] à : www.inesss.qc.ca).

1.6 Repérage des données contextuelles et expérientielles

L'INESSS a recueilli les données contextuelles et expérientielles de manière qualitative lors de consultations auprès des différentes parties prenantes (p. ex., au sein des Comités de suivi et consultatif, des informateurs clés, des experts externes et des futurs utilisateurs) dans le cadre de rencontres en présentiel par téléphone, d'échanges par courriel ou d'un sondage en ligne.

Les membres du Comité consultatif ont participé à des discussions et à plusieurs exercices de travail par courriel pour chacune des questions de recherche afin de recueillir leurs opinions, de compléter et de bonifier l'information en fonction de leur expérience clinique et d'adapter les recommandations et les outils qui en découlent aux besoins des intervenants non spécialisés dans le domaine des allergies. Lorsque cela s'est avéré nécessaire, l'INESSS a également demandé la collaboration de certains experts externes afin de valider la méthodologie et (ou) les informations retenues. Les membres experts immunologues-allergologues du Comité consultatif ont été appelés à commenter les articles retenus en lien avec la méta-analyse. L'INESSS les a également consultés à plusieurs reprises afin qu'ils partagent leur savoir et leur expérience clinique sur les risques de réaction croisée chez des patients ayant une allergie confirmée aux pénicillines

Lorsque cela a été requis, l'INESSS a demandé l'avis d'informateurs clés pour mieux comprendre la pratique (p. ex., la documentation et le partage de l'information concernant les allergies médicamenteuses) ou cerner les enjeux de mise en œuvre relatifs aux moyens technologiques disponibles tels que le Dossier Santé Québec (DSQ), les dossiers médicaux électroniques (DMÉ), les dossiers cliniques informatisés (DCI), les différents logiciels de pharmacie (comme RxPro^{MD}, Assyst Rx^{MD} ou GesPharRx^{MD}) et les autres aviseurs thérapeutiques (tel que RxVigilance®). Pour assurer la qualité des méta-analyses (p. ex., le choix des différentes stratégies et les tests statistiques employés), l'INESSS a fait appel à M^{me} Andrea Benedetti, biostatisticienne affiliée à la Faculté de médecine et d'épidémiologie de l'Université McGill et spécialiste des méta-analyses comportant des données individuelles sur les patients.

Les consultations avec le Comité de suivi, composé des représentants des ordres, associations et fédérations professionnels, de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament puis de la Direction de la qualité et de la planification, de la performance et la qualité au MSSS ont permis de cerner les enjeux professionnels, organisationnels et opérationnels relatifs à la documentation des allergies médicamenteuses et au partage de l'information entre les différents paliers de services afin de favoriser l'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations proposées par l'Institut.

L'INESSS a consulté un autre groupe, soit le Comité de gouvernance. Ce dernier est composé du président-directeur général de la RAMQ, de la directrice générale de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), du secrétaire du Collège des médecins du Québec (CMQ), de la sous-ministre adjointe de la Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPPQ) du MSSS, du sous-ministre adjoint de la Direction générale des services de santé et médecine universitaire (DGSSMU) du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Son

mandat a une portée stratégique afin, notamment, de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

Les échanges avec ces acteurs concernés ont pu éclairer l'INESSS sur les pratiques et les enjeux propres au Québec en lien avec l'allergie médicamenteuse. Grâce à eux, l'équipe de projet a pu cibler plusieurs problématiques et besoins, notamment en ce qui a trait à la difficulté à faire la distinction entre les allergies réelles et les intolérances, et au manque de connaissance sur l'approche pratique à adopter en regard d'un patient allergique à une pénicilline lorsque les professionnels n'ont pas accès à un allergologue. Le besoin d'uniformiser la façon de documenter une allergie médicamenteuse, entre autres à l'aide d'un formulaire standardisé et celui de pouvoir centraliser l'information dans le DSQ a également été soulevé par la majorité des parties consultées.

Enfin, l'INESSS a mené une consultation publique auprès des différents professionnels de la santé à travers l'ensemble du réseau de santé québécois afin d'évaluer la pertinence, la convivialité, la polyvalence et le contenu du formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie élaboré dans le cadre de ce projet.

1.7 Méthodes d'analyse et de synthèse des données

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

1.8 Processus de formulation des recommandations

L'INESSS a élaboré des recommandations cliniques dans un premier temps avec les membres du Comité consultatif. Ainsi, pour chaque question de recherche, un document mettant en parallèle : 1) les données scientifiques; 2) les données contextuelles; 3) les données expérientielles; et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet suivant l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au Comité consultatif.

Les membres du Comité ont par la suite échangé, dans un processus délibératif informel, sur l'ensemble de la preuve afin de formuler des recommandations initiales. Dans un deuxième temps, ils se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le niveau de divergence des opinions initiales.

Dans l'ensemble, les recommandations ont été élaborées en prenant en considération les aspects suivants :

1. La qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve);
2. L'équilibre entre les bénéfices et les inconvénients d'une recommandation;
3. Les valeurs et les préférences des professionnels et (ou) des usagers;
4. L'applicabilité des différentes options de traitement ou d'intervention dans le contexte de la pratique, au Québec, et des moyens technologiques disponibles dans les différents milieux (p. ex., la disponibilité des différentes BL, au Canada, l'accessibilité des services spécialisés selon les régions du Québec, les tests diagnostiques disponibles en première ligne, les limites et les avantages du DSQ, des DME, des DCI et des différents logiciels de soins de santé);

5. L'incidence de leur application sur la population cible et les répercussions potentielles sur les pratiques et les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

En l'absence de preuve scientifique ou d'information pertinente, l'INESSS a soumis des propositions de recommandations aux membres du Comité consultatif et les a discutées avec eux. Pour être retenue, une recommandation devait obtenir l'approbation d'au moins 80 % des membres du Comité consultatif. En l'absence de consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a été retirée ou reformulée. Enfin, les recommandations cliniques sur lesquelles une objection a été formulée n'ont pas été retenues.

L'INESSS a élaboré des recommandations de mise en œuvre suivant l'analyse des consultations effectuées avec les différentes parties prenantes. Les recommandations ont été travaillées dans un premier temps avec les membres du Comité consultatif comme il en est fait mention précédemment, puis validées auprès des membres du Comité de suivi, du Comité de gouvernance et du Comité de coordination scientifique de l'INESSS.

1.9 Validation par les pairs

L'INESSS a fait parvenir l'avis préliminaire à quatre réviseurs scientifiques externes afin de s'assurer de la qualité et de la pertinence des différents aspects du rapport, notamment en ce qui touche la méthodologie, les analyses ainsi que les recommandations et les conclusions (trois immunologues-allergologues travaillant à l'extérieur de la grande région métropolitaine et une pharmacienne). L'équipe de projet a analysé les commentaires de ces réviseurs et les ont intégrés dans l'avis final.

2 ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

2.1 Documents retenus

2.1.1 Données provenant de la littérature

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 1 321 documents, desquels 7 ont été retenus pour répondre à l'ensemble des questions de recherche (sauf exception et lorsque cela est précisé).

Parmi ces documents, l'INESSS n'a retenu qu'un seul guide de pratique clinique (GPC) de bonne qualité méthodologique. Ce GPC, provenant du Royaume-Uni, a été élaboré par le *National Clinical Guideline Center* (NCGC) en collaboration avec le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en 2014. Le guide britannique a appliqué une démarche rigoureuse et explicite pour élaborer des recommandations valides et crédibles quant au processus diagnostique, à la documentation et à la communication d'une allergie médicamenteuse chez l'adulte et l'enfant, en se basant sur les meilleures données scientifiques disponibles ainsi que sur des considérations pharmaco-économiques. En l'absence de preuve scientifique ou d'information pertinente, les recommandations ont été élaborées par l'opinion d'un groupe d'experts sous forme de bonne pratique clinique.

Six documents contenant des lignes directrices sur le diagnostic et la prise en charge des patients ayant des antécédents d'allergie à une BL, soupçonnés ou confirmés, ont également été retenus. La liste de vérification AACODS a été utilisée comme outil d'appréciation afin d'évaluer l'applicabilité, la crédibilité et la fiabilité de chacun des documents sélectionnés. La majorité des recommandations présentes dans ces documents ont été élaborés par des sociétés savantes européennes et ont été formulées par consensus d'experts.

Tableau 1 Liste des documents retenus

TITRES ET RÉFÉRENCES	TYPE DE PUBLICATION	GRILLE D'ÉVALUATION ET RÉSULTATS
1. NCGC Clinical guidelines on drug allergy [NCGC, 2014]	GPC	AGREE II Qualité excellente (91 %)
2. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions [Brockow <i>et al.</i> , 2015]	Consensus	AACODS Fiabilité et crédibilité acceptables
3. International Consensus on drug allergy (iCON) [Demoly <i>et al.</i> , 2014]	Consensus	AACODS Fiabilité et crédibilité acceptables
4. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group [Gomes <i>et al.</i> , 2016]	Consensus	AACODS Fiabilité et crédibilité acceptables
5. Drug allergy: An updated practice parameter [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010]	Consensus	AACODS Fiabilité et crédibilité acceptables
6. Management of allergy to penicillins and other	Consensus	AACODS

beta-lactams [Mirakian <i>et al.</i> , 2015]		Fiabilité et crédibilité acceptables
7. Consultation and referral guidelines citing the evidence: How the allergist-immunologist can help [Schatz <i>et al.</i> , 2006] (révisé en 2011)	Consensus	AACODS Fiabilité et crédibilité acceptables

Remarque : Les documents sont classés par ordre alphabétique du premier auteur, à l'exception du GPC britannique en tête de liste.

2.1.2 Données contextuelles et expérientielles

À l'unanimité, les membres du Comité consultatif étaient en accord avec les sept documents retenus. Bien qu'une mise à jour des recommandations de l'*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI) ait été présentée au congrès, en mars 2016, la date officielle de publication n'a pas encore été mentionnée. Au cours des prochains mois, l'INESSS s'engage donc à faire une veille stratégique pour repérer toute nouvelle information pertinente qui pourrait influencer sur les définitions et recommandations élaborées au cours de ce projet et susceptibles d'en modifier le contenu, le cas échéant.

L'annexe D présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme de flux, tandis que l'annexe E fournit les tableaux complets résumant les caractéristiques de chacune des sept études incluses. L'annexe F dresse la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion. Les annexes G et H font état des résultats détaillés des évaluations AGREE II et AACODS, respectivement.

2.2 Type de réaction allergique et non allergique

L'allergie médicamenteuse au sens strict correspond à l'ensemble des manifestations cliniques indésirables liées à la réponse spécifique du système immunitaire vis-à-vis d'un médicament. Toutefois, dans certains cas, la réaction à un médicament peut ne pas mettre en jeu un mécanisme immunologique (p. ex., une intolérance, une réaction pseudo-allergique et idiosyncrasique). En raison des similitudes cliniques et en l'absence d'éléments paracliniques décisifs, ces réactions sont donc souvent considérées à tort comme des réactions allergiques véritables. Cette confusion contribue aux divergences d'appréciation de la fréquence des véritables allergies médicamenteuses. Par ailleurs, les définitions mêmes des réactions pseudo-allergiques ou idiosyncrasiques sont très variables d'un auteur à l'autre, ce qui représente une source supplémentaire de confusion. L'INESSS a donc travaillé plusieurs définitions au cours du présent projet : la section ci-dessous en témoigne afin de faire la lumière sur cette problématique et dans le but d'aider les différents professionnels de la santé à mieux distinguer une réelle réaction allergique et d'une réaction non immunologique (comme une intolérance).

2.2.1 Question de recherche

L'objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q1. Quelles sont les distinctions physiopathologiques des réactions allergiques médicamenteuses (immédiates et retardées) et non allergiques (p. ex., une intolérance, une pseudo-allergie) ?

2.2.2 Méthodologie

L'INESSS a élaboré les définitions des différentes réactions selon une approche systématique et transparente comme il en est fait mention dans la section portant sur la méthodologie. Les définitions fournies dans le présent avis reposent principalement sur les définitions extraites des sociétés savantes consultées, du GPC britannique et des six autres consensus d'experts retenus (voir le tableau 1). Toutes les définitions ont par la suite été traduites en français, bonifiées par les connaissances et l'expertise clinique des membres du Comité consultatif et adaptées aux besoins des professionnels de la santé non spécialisés en allergie. Des exemples concrets de réactions observées en lien direct avec la prise de BL ont également été ajoutés à certaines définitions.

Plusieurs définitions extraites des documents sélectionnés ont été présentées au Comité consultatif. Seules celles jugées pertinentes ont été conservées.

2.2.3 Résultats

Tableau 2 Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus et les agences réglementaires consultées en lien avec la question de recherche n° 1

QUESTION DE RECHERCHE	NCGC 2014	JOINT TASK FORCE 2010	BROCKOW 2015	DEMOLY 2014	GOMES 2016	MIRAKIAN 2015	SCHATZ 2006 (RÉVISÉ EN 2011)	OMS
1. Types de réactions	X	X	X	X				X

Tableau 3. Liste des définitions retenues par le Comité consultatif

Type de réaction allergique et non allergique	
Effets indésirables médicamenteux (EIM) :	Prévisibles et imprévisibles
EIM imprévisibles non immunologiques :	Intolérance et pseudo-allergie
EIM imprévisibles immunologiques :	Allergie médicamenteuse et sensibilisation
	Classification selon Gell et Coombs (types I à IV)

2.2.3.1 EIM prévisibles et imprévisibles

2.2.3.1.1 Données provenant de la littérature

La terminologie utilisée dans la littérature afin de désigner un effet indésirable suivant la prise d'un médicament n'est pas consensuelle et plusieurs termes sont couramment employés (entre autres, effet latéral, effet secondaire ou effet nocif). Bien que le terme « effet secondaire » soit d'usage courant dans la littérature, Santé Canada et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommandent de ne plus y avoir recours afin d'éviter toute confusion possible, puisqu'il est utilisé dans plusieurs contextes pour décrire des effets négatifs (défavorables), mais également des effets positifs (favorables). Selon ces deux agences réglementaires, le terme le plus approprié pour décrire une réaction nocive et non voulue suivant la prise d'un médicament est « effet indésirable médicamenteux (EIM) », du terme anglais « *adverse drug reaction* (ADR) ».

Plus de 30 centres collaborateurs du Centre international de pharmacovigilance de l'OMS se sont entendus sur la définition des termes « effet (ou réaction) indésirable » et « effet indésirable prévisible et imprévisible » [Hausmann *et al.*, 2012].

Selon l'ensemble des documents retenus, les EIM peuvent être classés en différentes catégories, selon le mécanisme de survenue. Les EIM peuvent être : 1) prévisibles (réaction de type A) et englober toutes les réactions néfastes liées à un effet pharmacologique attendu d'un médicament ou découlant par exemple d'un surdosage, d'une intoxication ou d'une mauvaise qualité du produit; ou 2) imprévisibles (réaction de type B) et regrouper toutes les réactions qui peuvent relever d'un mécanisme immunologique ou non immunologique et qui surviennent chez un sous-groupe de patients présentant des signes et des symptômes différents de l'action pharmacologique attendue du médicament (p. ex., une intolérance, une réaction pseudo-allergique, idiosyncrasique ou allergique).

2.2.3.1.2 **Données contextuelles et expérientielles**

Sur la base des définitions extraites des différents documents retenus et des recommandations provenant des agences réglementaires, le Comité consultatif a opté pour l'utilisation du terme « effet indésirable médicamenteux (EIM) ». Les termes prévisibles et imprévisibles ont été préférés à « réaction de type A et B » pour catégoriser les différents types de EIM. Les EIM prévisibles ne seront pas traités dans le présent document. Bien que le terme « effet secondaire » soit largement utilisé dans les différents milieux de pratique au Québec, l'expression « effet pharmacologique attendu » a été préférée afin de respecter les recommandations des agences réglementaires consultées. Des enjeux relatifs à l'appropriation de la terminologie sur le terrain devront cependant être pris en considération.

2.2.3.2 **EIM imprévisibles non immunologiques**

2.2.3.2.1 **Données provenant de la littérature**

Bon nombre de réactions faisant suite à une prise médicamenteuse ressemblent cliniquement à une allergie, mais ne comprennent aucune activation du système immunitaire. En fait, un grand nombre de réactions présumées allergiques s'avèrent plutôt être des réactions non allergiques parmi lesquelles se trouvent les intolérances, les réactions pseudo-allergiques et les réactions idiosyncrasiques. Chez la majorité des enfants, contrairement aux adultes, les éruptions maculopapuleuses (EMP) qui apparaissent sous antibiothérapie sont principalement liées à un contexte de maladies infectieuses ou inflammatoires pour lesquelles la BL a été prescrite. Certaines infections virales couplées à la prise d'un antibiotique entraînent en effet l'apparition d'éruptions cutanées pouvant faire poser à tort le diagnostic d'allergie. Il est effectivement fréquent qu'une EMP puisse survenir, par exemple après la prise d'amoxicilline durant une phase aiguë d'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) sans toutefois qu'il y ait une réaction allergique sous-jacente. Il est donc essentiel pour les professionnels de la santé de bien comprendre les subtilités entre les différents types de réactions afin de permettre une meilleure prise en charge du patient. Malheureusement, les définitions présentées dans les documents retenus afin d'expliquer les mécanismes en cause dans ce type de réaction étaient nombreuses et manquaient souvent de précision. La confusion est donc très fréquente entre les notions de réaction pseudo-allergique, d'intolérance et de réaction idiosyncrasique.

2.2.3.2.2 **Données contextuelles et expérientielles**

En raison de la confusion qu'apportait la notion de réaction idiosyncrasique, du manque de

définition claire dans la littérature et puisque, selon le Comité consultatif, cette définition n'apportait aucune valeur ajoutée au projet, le terme a été retiré de la liste des définitions. Seules les définitions d'intolérance et de réaction pseudo-allergique ont été conservées.

Les membres du Comité consultatif ont défini les intolérances comme étant : des réactions non immunologiques attribuables à des effets pharmacologiques indésirables exagérés assez importants pour nuire aux activités quotidiennes et qui surviennent généralement suivant la prise d'une dose très faible ou usuelle d'un médicament. Les mécanismes d'action responsables de ce type de réaction sont souvent méconnus. Les membres proposent également de définir les réactions pseudo-allergiques comme étant : des réactions cliniquement similaires aux réactions IgE-médiées (de type I), mais non médiées par le système immunitaire. Ce type de réaction serait plutôt causé par la libération non spécifique de plusieurs médiateurs, dont l'histamine, suivant la dégranulation des mastocytes et des basophiles provoquée directement par le médicament lui-même.

2.2.3.3 EIM imprévisibles immunologiques

2.2.3.3.1 Données provenant de la littérature

Anciennement, le terme « d'hypersensibilité médicamenteuse » était utilisé pour désigner uniquement les réactions d'hypersensibilité de la classification de Gell et Coombs de types I à IV qui n'inclut que les réactions pour lesquelles un mécanisme immunologique est impliqué (réaction allergique). En Europe et selon la majorité des documents retenus, dont le consensus international sur l'allergie médicamenteuse [Demoly *et al.*, 2014], cette appellation correspond désormais à l'ensemble des EIM imprévisibles (immunologiques ou non) qui regroupe les intolérances, les réactions pseudo-allergiques ainsi que l'ensemble des réactions allergiques.

2.2.3.3.2 Données contextuelles et expérientielles

Puisque le terme « d'hypersensibilité médicamenteuse » peut avoir une double signification, les membres du Comité consultatif ont choisi d'utiliser plutôt « réaction allergique médicamenteuse » pour qualifier toute réaction qui se présente sous forme allergique, qu'elle soit de type I, II, III ou IV selon la classification de Gell et Coombs. L'utilisation du terme « hypersensibilité médicamenteuse » a donc été proscrite pour ainsi éviter toute confusion possible et faciliter les échanges entre les différents professionnels de la santé.

Les membres du Comité ont également jugé pertinent de définir la phase de sensibilisation qui précède les réactions allergiques puisque cette notion semble méconnue de plusieurs professionnels. En effet, il est souvent difficile, voire même impossible cliniquement, de mettre en évidence ou de confirmer une première exposition à un allergène lors de l'anamnèse. Certaines personnes peuvent par exemple présenter une anaphylaxie lors d'un premier traitement au moyen d'une BL sans qu'il soit possible de prouver le contact antérieur à l'allergène et l'existence d'une phase de sensibilisation.

2.2.3.4 Classification selon Gell et Coombs

2.2.3.4.1 Données provenant de la littérature

La classification de Gell et Coombs [Coombs et Gell, 1963] répartit les réactions allergiques en quatre catégories (types I, II, III et IV), selon la sévérité, la forme d'action, le délai d'apparition des symptômes et le type d'organe atteint. En ce qui concerne les allergies aux BL, les quatre

types de réactions peuvent survenir. Toutefois, ce sont les réactions de type immédiate (type I) et les atteintes cutanées de type retardé (type IV) qui sont les plus fréquentes. Les réactions allergiques immédiates sont médiées par les IgE et surviennent généralement dès l'injection ou jusqu'à 4 à 6 heures après, en cas de prise orale. Elles comportent comme principaux symptômes, seuls ou associés, l'urticaire généralisée, l'angioœdème, l'hypotension, la détresse respiratoire et (ou) le choc anaphylactique. Les atteintes cutanées retardées isolées non sévères de type IV sont les plus fréquentes. Elles sont médiées par les lymphocytes T et surviennent généralement après trois jours de traitement. Elles peuvent également commencer plus tôt en cours de traitement ou jusqu'à quelques jours suivant l'arrêt du traitement. Elles se présentent généralement sous la forme d'une éruption maculopapuleuse, d'urticaire ou de prurit qui se résorbe en quelques jours suivant l'arrêt du médicament. Occasionnellement, des atteintes plus sévères peuvent survenir telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou la nécrolyse épidermique toxique (TEN : *Toxic epidermal necrolysis*). Les atteintes systémiques sévères, de type syndrome de DRESS (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) ou l'AGEP (*Acute generalized exanthematous pustulosis*) peuvent aussi se manifester, mais demeurent plus rares [Comte *et al.*, 2012].

À l'heure actuelle, la classification de Gell et Coombs sert toujours de référence, bien que la réalité soit aujourd'hui plus complexe qu'elle ne le paraissait lors de la première parution de la classification (dans les années 1960). À titre d'exemple, les réactions allergiques retardées de type IV apparaissaient originalement dans la classification de Gell et Coombs comme une seule et unique catégorie. Au regard des connaissances actuelles en immunité cellulaire, cette classification a été modifiée et est aujourd'hui subdivisée en quatre réactions de type IV-a à IV-d, selon les mécanismes en cause [Posadas et Pichler, 2007].

2.2.3.4.2 Données contextuelles et expérientielles

Le Comité consultatif a choisi à l'unanimité d'utiliser la classification de Gell et Coombs afin de définir les différents types de réactions allergiques (immédiates et retardées), puisqu'elle reste encore aujourd'hui la plus simple, la plus enseignée dans la majorité des institutions / universités du Québec et la mieux connue de l'ensemble des professionnels de la santé. Puisque les allergies de types II (comme l'anémie hémolytique et d'autres cytopénies) et III (notamment, la maladie sérique et la vascularite) surviennent, en règle générale, moins fréquemment lors de la prise de BL, le Comité consultatif a décidé de prioriser les définitions et les manifestations cliniques observées au cours des réactions allergiques immédiates de type I et retardées de type IV. L'utilisation du terme « réaction retardée » a été suggérée à la place de l'expression « non immédiate » afin d'alléger le texte et dans le but de se rapprocher du terme anglais couramment utilisé dans la littérature soit « *delayed reaction* ». Les quatre sous-types a, b, c et d de réactions retardées de type IV ne seront pas abordés dans le présent projet puisque les mécanismes en cause sont encore, pour la plupart, mal définis.

Un outil clinique interactif qui présente toutes les définitions relatives aux différentes réactions allergiques et non allergiques est disponible sur le site Web de l'INESSS. Pour le consulter, cliquez [ici](#).

3 ASPECTS CLINIQUES

3.1 Éléments importants du diagnostic

Bien qu'essentiel au diagnostic d'allergie médicamenteuse, l'interrogatoire du patient est souvent peu détaillé par les professionnels de la santé. Les manifestations cliniques de l'allergie médicamenteuse sont multiples, allant d'une simple urticaire au choc anaphylactique ou il est caractérisé par une destruction brutale et le détachement de la couche superficielle de la peau, parfois mortel. Bien que certaines des manifestations associées aux réactions immédiates soient plus facilement identifiables, la présence d'éruption cutanée peut quant à elle entraîner un doute diagnostique, au même titre que les troubles digestifs ou les symptômes peu spécifiques (sensation d'inconfort, rhinites et picotement, toux, céphalées, entre autres). La chronologie de la réaction, sa description et l'imputabilité du médicament sont également des aspects importants à prendre en considération lors de l'anamnèse. Chacun de ces éléments pris séparément ne suffirait pas à poser le diagnostic d'allergie médicamenteuse. C'est plutôt la combinaison de ces aspects qui engendrerait un faisceau d'arguments et qui permettrait d'étayer le diagnostic. Dans cette optique, plusieurs éléments importants de l'anamnèse sont donc décrits dans la section ci-dessous afin d'aider les professionnels de la santé non experts en allergie dans leur démarche de diagnostic d'allergie médicamenteuse.

3.1.1 Manifestations cliniques de type allergique

3.1.1.1 Question de recherche

L'objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q2. Quelles sont les principales manifestations cliniques associées aux réactions allergiques médicamenteuses ?

- Comment distinguer une éruption maculopapuleuse bénigne d'une réaction allergique immédiate de type urticarienne ou d'une réaction allergique retardée sévère ?

3.1.1.2 Méthodologie

L'INESSS a élaboré les définitions des manifestations cliniques de la question 2 selon une approche systématique et transparente comme il en est fait mention à la section portant sur la méthodologie. Les définitions fournies dans le présent avis reposent principalement sur les définitions extraites des sociétés savantes consultées, du GPC britannique et des six autres consensus d'expert retenus (voir le tableau 1). Toutes les définitions ont par la suite été traduites en français, bonifiées par les connaissances et l'expertise clinique des membres du Comité consultatif et adaptées aux besoins des intervenants de première ligne. Des exemples concrets de réactions observées en lien direct avec la prise de BL ont également été ajoutés pour plusieurs définitions. La validation de certaines définitions relatives aux manifestations cutanées a également été faite auprès d'un dermatologue.

L'INESSS a présenté plusieurs définitions extraites des documents sélectionnés au Comité consultatif, mais a seulement conservé les manifestations cliniques associées aux réactions allergiques immédiates et retardées de type IV les plus fréquentes et les plus pertinentes.

3.1.1.3 Résultats

Tableau 4 Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus ainsi que dans les agences réglementaires consultées en lien avec la question de recherche n° 2

QUESTION DE RECHERCHE	NCGC 2014	JOINT TASK FORCE 2010	BROCKOW 2015	DEMOLY 2014	GOMES 2016	MIRAKIAN 2015	SCHATZ 2006 (RÉVISÉ EN 2011)	OMS
2. Manifestations cliniques	X	X	X	X	X	X		X

Tableau 5 Liste des manifestations cliniques retenues par le Comité consultatif

ATTEINTES CUTANÉES ET (OU) DES MUQUEUSES	AUTRES TYPES D'ATTEINTES
AGEP Angioœdème Éruption maculopapuleuse Purpura palpable Syndrome de DRESS Syndrome de SJS / TEN Urticaire	Anaphylaxie et critères cliniques diagnostiques

Acronymes : AGEP : *Acute generalized exanthematous pustulosis*; DRESS : *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; SJS : *Stevens-Johnson syndrome*; TEN : *Toxic epidermal necrolysis*.

3.1.1.3.1 Atteintes cutanées et (ou) des muqueuses

Données provenant de la littérature

Les définitions des différents types d'atteintes cutanées et des muqueuses extraites des documents retenus étaient pour la plupart consensuelles (voir l'annexe I).

Données contextuelles et expérientielles

En général, les membres du Comité consultatif étaient en accord avec les définitions proposées. Certaines précisions cliniques concernant le temps d'apparition des symptômes et plusieurs mises en garde ont cependant été élaborées avec les membres experts ou informateurs clés (allergologues et dermatologues) afin d'améliorer la compréhension de certaines définitions. Des précisions concernant les différents types de réactions urticariennes ont par exemple été apportées afin d'aider les professionnels à mieux faire la distinction entre une urticaire immédiate de type IgE-médiée et une urticaire de type aigu ou chronique idiopathique.

Cliniquement, il existe une certaine confusion chez la majorité des professionnels (omnipraticiens ou spécialistes) lorsqu'il faut identifier le type de lésions cutanées observées lors d'une réaction allergique médicamenteuse soupçonnée. Bien que ces consultations soient rares (moins de 5 % des rendez-vous), certains cliniciens orientent des patients vers les services spécialisés pour confirmer une allergie à la pénicilline en présence de simples lésions eczémateuses, de psoriasis, d'une ecchymose ou même, de piqûres de punaises de lit.

Quoiqu'intéressante, la valeur des photos représentant diverses manifestations cutanées pour aider les cliniciens dans leur diagnostic est tout de même limitée. Selon les allergologues du Comité consultatif, chaque type de lésion peut se présenter de façon assez variable et dans la

majorité des cas, la photo (même de bonne qualité) ne prend pas en considération les aspects tridimensionnels et n'est pas fidèle à la lésion telle qu'on l'observe réellement.

Il faut également prendre en considération qu'il est possible que toutes les lésions pouvant être de nature allergique soient en fait attribuables à des déclencheurs infectieux qui expriment exactement les mêmes présentations cutanées (p. ex., l'exanthème, l'urticaire, l'érythème multiforme, la maladie sérique). Il est donc très souvent difficile de distinguer une lésion cutanée d'origine infectieuse de celle causée par une réaction allergique. Seuls les tests de provocation hors épisode infectieux permettent de bien les discriminer.

Ainsi, devant les limites qu'apportait l'ajout de photos, les allergologues du Comité consultatif ont préféré, à l'unanimité, établir une liste de caractéristiques (comprenant notamment le temps d'apparition des symptômes et la durée de la réaction, le type, les caractéristiques et la distribution des lésions) propres à certaines manifestations cutanées rencontrées lors de réactions allergiques. Les professionnels de la santé non spécialisés en allergie pourront ainsi mieux faire la distinction entre une éruption maculopapuleuse bénigne, une réaction allergique immédiate de type urticarienne et une réaction allergique retardée sévère (voir le tableau 6).

Tableau 6 Différentes manifestations cutanées de type allergique

Remarque : Cette liste est non exhaustive et est présentée à titre d'exemple uniquement.

Distinction	Réaction allergique immédiate	Réaction allergique retardée		
		NON SÉVÈRE	SÉVÈRE	TRÈS SÉVÈRE
Exemples cliniques	Urticaire	EMP (rash)	EMP (rash) avec fièvre ou desquamation	SJS / TEN, DRESS, AGEP
Délai d'apparition des symptômes et durée de la réaction	Généralement < 1 heure après la prise de la première dose du traitement antibiotique	Généralement après quelques jours de traitement	À partir d'une heure suivant l'administration de l'antibiotique; en général de quelques heures à plusieurs jours, voire jusqu'à 6 semaines pour le syndrome de DRESS	
Durée de la réaction	Quelques heures (< 24 heures suivant l'arrêt du médicament) ¹	Quelques jours	Plusieurs jours à quelques semaines	Quelques semaines à plusieurs semaines
Type de lésions et caractéristiques	Lésions papuleuses surélevées	Lésions maculeuses sans relief et (ou) lésions papuleuses surélevées	Idem à EMP non sévère + desquamation	Présence de vésicules, de bulles ou de pustules, de couleur très foncée, purpura, desquamation
	Aspect évanescent	S'effacent temporairement à la pression		
Distribution des lésions	Localisation limitée à une seule partie du corps ou qui s'étend sur plusieurs régions (généralisée)	Localisation préférentielle et progression anatomique généralement du tronc vers les membres (dépend du syndrome et du type de lésions)		
Prurit associé	+++	++	++	+ (syndrome de DRESS)
Œdème associé	Angioœdème généralement localisé et superficiel du derme sans changement épidermique (pas de squames, vésicules, etc.) ²	Aucun	Aucun	Œdème facial
Autres caractéristiques	Se résout généralement sans laisser de trace sur la peau et sans desquamation	Se résout habituellement sans desquamation et ne s'accompagne d'aucun autre symptôme	Fièvre, atteinte de l'état général, atteinte <u>légère</u> des organes internes	Atteinte des muqueuses, fièvre, atteinte de l'état général, atteinte <u>sévère</u> des organes internes

Acronymes : AGEP: *Acute generalized exanthematous pustulosis*, EMP : éruption maculopapuleuse, DRESS : *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, SJS : *Stevens-Johnson syndrome*; TEN : *Toxic epidermal necrolysis*.

1. S'il s'agit d'urticaire pathognomonique décelée au questionnaire, une durée de plus de 48 h suivant l'arrêt du médicament exclut généralement une allergie de type I (IgE-médiée).
2. Lorsque l'urticaire est plus profonde, les lésions siègent dans le derme profond et l'hypoderme. Il s'agit alors d'un angioœdème ou d'une urticaire sous-cutanée aiguë.

3.1.1.3.2 Anaphylaxie et critères cliniques diagnostiques

Données provenant de la littérature

Bien que difficile à quantifier en raison de l'absence de définition universellement reconnue, le risque d'avoir une réaction anaphylactique lors d'un traitement avec une pénicilline serait en général très faible (entre 0,001 et 0,005 %) [Gruchalla et Pirmohamed, 2006]. L'anaphylaxie est considérée comme étant une réaction allergique sévère d'installation rapide, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et pour laquelle un traitement par l'épinéphrine intramusculaire est indiqué [Sampson *et al.*, 2006]. Elle se caractérise par l'apparition de plusieurs signes et symptômes pouvant toucher un ou plusieurs systèmes du corps humain. Les patients qui sont aux prises avec une anaphylaxie peuvent présenter une atteinte multisystémique accompagnée de manifestations cutanées, respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinales, génito-urinaires ou neurologiques. Il s'agit d'une pathologie souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée et dont le traitement doit impérativement débiter pendant la phase préhospitalière. Il est donc important pour les professionnels de la santé, les patients et leur entourage de pouvoir reconnaître rapidement les premiers signes de ce type de réaction.

En 2006, un groupe d'experts en allergie-immunologie a publié une série de trois critères cliniques afin de faciliter le diagnostic de l'anaphylaxie [Sampson *et al.*, 2006]. Le premier décrit l'apparition aiguë de la maladie et des manifestations cutanées. Ce critère devrait s'appliquer à la plupart des cas d'anaphylaxie, puisque la majorité des patients présentent une certaine atteinte cutanée. Toutefois, même si l'atteinte cutanée est généralement la première et la plus courante manifestation d'anaphylaxie, l'absence de signes cutanés à la présentation clinique ne permet pas d'en écarter le diagnostic. Les deux autres critères tiennent compte des caractéristiques cliniques des patients ayant des antécédents connus d'allergie et une exposition à un allergène probable ou connu. Ces critères cliniques diagnostiques ont été révisés et adoptés par le *World Allergy Organization (WAO)*, en 2011 [Simons *et al.*, 2011].

Données contextuelles et expérientielles

À la demande du Comité consultatif, l'INESSS a ajouté les critères cliniques relatifs au diagnostic de l'anaphylaxie à la liste des définitions. En général, les critères ont été appliqués tels quels selon les LD du WAO, à l'exception de certains termes qui ont été modifiés afin d'en faciliter la compréhension et de s'adapter à la terminologie couramment utilisée dans la pratique au Québec.

**Un outil clinique interactif contenant la totalité des définitions relatives aux différentes manifestations cliniques et aux critères cliniques diagnostiques de l'anaphylaxie est disponible sur le site Web de l'INESSS.
Pour le consulter, cliquez [ici](#).**

3.1.2 Anamnèse et questions payantes

3.1.2.1 Question de recherche

L'objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q3. Quels sont les éléments importants de l'anamnèse en cas de réaction allergique médicamenteuse (antérieure ou actuelle) à une BL ?

- Quels sont les principaux signaux d'alerte cliniques et biologiques et les signes de gravité suggérant une réaction allergique médicamenteuse sévère (immédiate ou retardée) ?

3.1.2.2 Méthodologie

L'INESSS a effectué la recherche d'information scientifique relative à la question 3 comme il en est fait mention dans la section portant sur la méthodologie. Les questions ont été examinées à partir des recommandations et de la preuve en soutien du GPC britannique et des six autres consensus d'expert retenus (voir le tableau 1). Puisque le GPC britannique était de bonne qualité (score global AGREE II de 91 %) et que les publications sur les conférences de consensus repérées étaient de qualité satisfaisante pour ce type de document selon la liste de vérification AACODS, les recommandations pertinentes relatives à l'évaluation, à l'anamnèse et à la démarche diagnostique ont été extraites et adaptées en fonction des besoins des différents intervenants de première ligne dans une perspective de contextualisation de la pratique, au Québec.

Les sites Web des associations de patients souffrant d'allergie médicamenteuse, des ordres ou associations professionnels (allergologues-immunologues, personnel infirmier, pharmaciens, médecins omnipraticiens) ont également été consultés afin de repérer les données expérientielles en lien avec l'évaluation et la prise en charge des patients ayant des symptômes d'allergie suivant la prise de BL.

Les membres du Comité consultatif ont également participé à des discussions en présentiel et à des exercices de travail par courriel afin de compléter et de bonifier les différentes informations, questions payantes et signaux d'alarmes proposés en fonction de leur expérience clinique. Cet exercice a également permis d'adapter l'information / les recommandations aux besoins des professionnels de la santé non spécialisés en allergie et de la réalité du contexte de soins de santé, au Québec.

3.1.2.3 Résultats

Tableau 7 Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 3

QUESTION DE RECHERCHE	NGGC 2014	JOINT TASK FORCE 2010	BROCKOW 2015	DEMOLY 2014	GOMES 2016	MIRAKIAN 2015	SCHATZ 2006 (RÉVISÉ EN 2011)
3. Éléments de l'anamnèse	X	X	X	X	X	X	

3.1.2.3.1 Données provenant de la littérature

La première étape du diagnostic est l'interrogatoire clinique et consiste à obtenir une anamnèse détaillée de la réaction allergique. Les lignes directrices britanniques sur les allergies aux BL ont fait la recension de 32 algorithmes de pharmacovigilance, utilisés principalement dans le recensement et les déclarations de nombreux cas d'EIM, afin de répertorier les critères d'évaluation les plus utilisés [NCGC, 2014]. Bien que les preuves scientifiques démontrent qu'aucun des critères répertoriés ne soit utilisé de manière cohérente dans tous les algorithmes et qu'aucun algorithme unique ne soit accepté comme *gold standard* en raison des lacunes et des désaccords qui existent entre eux, cet exercice a tout de même permis de mettre en évidence les critères les plus fréquemment utilisés à travers les différents algorithmes répertoriés. Selon le GPC britannique ainsi que les autres documents consultés, l'interrogatoire clinique doit s'attacher à la description précise de la symptomatologie, de la chronologie des symptômes, des autres médicaments pris et des antécédents du patient.

Le groupe européen de recherche sur les allergies médicamenteuses ENDA (*European Network of Drug Allergy*) a élaboré un questionnaire standardisé comprenant, en plus des données cliniques

sémiologiques⁸ et chronologiques de la réaction supposée allergique, les résultats de tous les examens allergologiques (p. ex., les résultats des tests cutanés, des tests biologiques spécialisés et des tests de provocation). Ce questionnaire a été conçu spécialement dans le but de faciliter l'établissement d'une histoire clinique appropriée et afin d'harmoniser cette procédure en Europe. Il est actuellement traduit dans plusieurs langues de façon à être disponible pour l'ensemble des professionnels de la santé sur le territoire européen [Demoly *et al.*, 1999].

Facteurs de risque

Selon les documents consultés et le WAO, le risque d'apparition d'une réaction allergique médicamenteuse pourrait être relié aux propriétés chimiques et au poids moléculaire du médicament. La voie d'administration et la durée du traitement constitueraient également des facteurs de risque importants. Le risque de voir apparaître une réaction allergique médicamenteuse est aussi dépendant de l'hôte lui-même et du niveau de stimulation de son système immunitaire au moment de l'administration du médicament.

Les réactions allergiques peuvent également être favorisées par la présence d'une pathologie déjà installée chez le patient. Par exemple, les personnes atteintes d'asthme seraient plus fréquemment allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Une infection par le virus de l'herpès serait également un facteur de risque pour le déclenchement d'allergies médicamenteuses sévères de type syndrome de DRESS [Descamps *et al.*, 2001]. L'atopie en général n'est pas un facteur de risque d'allergie médicamenteuse [Haddi *et al.*, 1990], mais les patients atopiques pourraient souffrir de réactions plus sévères, ou plus spécifiques à un nombre limité de médicaments tels que les AINS [Sanchez-Borges et Capriles-Hulett, 2000].

Les réactions allergiques peuvent également dépendre à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. L'analyse des facteurs de risque et les études de polymorphismes génétiques n'ont suscité que peu de publications, hormis celles concernant quelques enzymes du métabolisme des médicaments et certains haplotypes HLA [Mallal *et al.*, 2002; Romano *et al.*, 1998]. Certaines populations seraient également plus à risque que d'autres, mais les mécanismes exacts expliquant ces différences restent à déterminer.

Sévérité d'une réaction allergique et critères de gravité

Les termes « sévère » et « grave » sont souvent employés à tort pour qualifier certaines réactions allergiques, mais ils ne sont pas synonymes. En français, l'adjectif sévère signifie notamment « qui ne permet pas qu'on manque à la règle, qui punit durement ». Il peut également qualifier un style, une apparence austère, stricte, dépouillée ou encore des pratiques contraignantes. L'usage lui donne aussi le sens, critiqué, de « grave par son importance, pénible, considérable ». Ce sens est souvent critiqué parce qu'il s'est répandu sous l'influence de l'anglais dans l'usage médical au XIXe siècle. Le terme « sévère » est donc considéré pour certains comme étant un anglicisme au sens de grave, majeur. Toutefois, selon l'Office québécois de la langue française, le terme « sévère » peut être utilisé dans la nomenclature médicale lorsqu'il est question de gradation dans l'évolution d'une maladie. Le terme « sévère » sert alors à marquer une différence d'intensité par rapport à grave et il désigne le plus haut degré d'intensité d'une affection ou d'une réaction⁹. De plus, selon Santé Canada, le terme « sévérité » définit l'intensité globale d'un incident précis ou d'une maladie comme étant légère, modérée ou sévère. Par contre, le terme « grave » définit l'état clinique d'un patient à un instant précis et apprécie souvent l'intensité d'un

⁸ La sémiologie médicale a pour but de recenser les signes ou les symptômes en vue de l'établissement d'un diagnostic. Les symptômes sont recueillis par un interrogatoire et l'examen clinique.

⁹ Office québécois de la langue française (OQLF). Banque de dépannage linguistique [site Web], disponible à : <http://www.oqlf.gouv.qc.ca/ressources/bdl.html>.

événement aigu. Il s'applique à des effets ou à des critères généralement associés à des incidents qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du patient (p. ex., dysphonie, dysphagie, choc anaphylactique, arrêt cardiaque)¹⁰. Selon les définitions, une anaphylaxie pourrait donc être considérée comme étant une réaction allergique sévère et le choc anaphylactique, un événement grave.

3.1.2.3.2 Données contextuelles et expérientielles

Le questionnaire de l'ENDA a rapidement été mis de côté par l'ensemble du Comité consultatif. Il a été jugé trop fastidieux, peu clair et surtout, il est peu connu des médecins généralistes, ce qui limite très nettement son application en première ligne. L'antibiotique administré, la date de survenue de la réaction, la chronologie entre la prise du médicament et la présentation clinique sont des informations anamnestiques très importantes, mais souvent difficiles à obtenir de manière précise, particulièrement lors de consultations à l'âge adulte pour des réactions survenues dans l'enfance. En se basant sur les données recueillies du GPC britannique ainsi que sur leur expérience clinique, les membres du Comité consultatif ont donc soulevé plusieurs éléments essentiels qui devraient faire partie de l'anamnèse lors d'une consultation en première ligne ainsi que certaines questions payantes qui devraient être posées à un patient en cas de réaction allergique médicamenteuse soupçonnée (antérieure ou actuelle). Le principal élément chronologique recherché devrait être le délai d'apparition des symptômes par rapport à la dernière prise médicamenteuse. Il s'agirait, selon les différents membres, d'une information cruciale puisqu'elle permettrait rapidement de distinguer les allergies immédiates des allergies retardées. La démarche diagnostique devrait également tenir compte des représentations¹¹ du patient, et notamment de ce qu'ils entendaient par « allergie ». Les informations recueillies lors de l'interrogatoire clinique doivent absolument être notées au dossier afin de permettre au professionnel de mieux classer le type de réaction soupçonnée et de favoriser une prise en charge plus adéquate (voir le tableau 8).

Tableau 8 Éléments essentiels et questions payantes lors de l'anamnèse

ÉLÉMENTS ESSENTIELS ET QUESTIONS PAYANTES	
Déterminer le ou les médicaments suspectés et évoqués par le patient	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quel était le nom du médicament pouvant être en cause ? 2. Quelle était la raison médicale justifiant le traitement ? 3. Quelles étaient la dose, la voie d'administration et la durée du traitement ?
Déterminer la chronologie de la réaction depuis l'introduction du médicament incriminé	<ol style="list-style-type: none"> 4. Au souvenir du patient, quel âge avait-il au moment de la réaction ? 5. Au souvenir du patient, combien de temps après la prise de l'antibiotique la réaction s'est-elle déclenchée ? <ol style="list-style-type: none"> a. Moins d'une heure après la première prise de l'antibiotique ? b. Si c'était en cours de traitement, combien de jours après le début du traitement ? c. Si c'était après la fin du traitement, combien de jours après que le traitement soit terminé ?

¹⁰ Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie [site Web], disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2a-fra.php>.

¹¹ Représentations du patient : terme employé pour définir l'idée qu'un patient se fait de quelque chose, de la maladie, du traitement. Ce sont les connaissances qui se constituent à partir des expériences du patient, mais aussi à partir des informations qu'il reçoit par la communication sociale, au sens large [Jodelet, 1984].

<p>Obtenir une description de la réaction et de la localisation des symptômes</p>	<ol style="list-style-type: none"> 6. Quels étaient les symptômes observés ? S'il y a eu éruption cutanée : <ol style="list-style-type: none"> a. Combien de temps a-t-elle duré ? b. Y a-t-il eu desquamation ? c. Y avait-il du prurit associé ? d. Était-ce davantage une éruption maculopapuleuse ou une urticaire ? 7. Est-ce que la réaction pouvant être allergique a mené le patient à l'urgence ou aux soins intensifs ? 8. Est-ce que la réaction a nécessité un traitement ? Si oui, quel était le traitement prescrit et quelle en était la réponse ?
--	---

Facteurs de risque : mythe ou réalité ?

La recherche et la prise en considération des facteurs qui peuvent fausser le diagnostic sont également importantes dans le cas d'une allergie médicamenteuse. Avant d'établir un diagnostic, les professionnels de la santé devraient donc déterminer si certains antécédents médicaux du patient peuvent être à l'origine des manifestations cliniques signalées ou sont susceptibles de les influencer. Selon le Comité consultatif, les professionnels de la santé devraient porter une attention particulière aux points suivants lors de l'anamnèse :

- S'assurer que le patient parle bien d'une manifestation allergique et non pas d'un effet pharmacologique attendu ou d'une intolérance au médicament. Par exemple, vérifier qu'il ne s'agit pas uniquement d'une diarrhée sous antibiotiques (surtout avec l'amoxicilline-clavulanate). La prise concomitante de médicaments dont les AINS doit également être évoquée, en raison de réactions d'intolérance fréquentes à ces substances, qui comportent des présentations cliniques souvent proches de celles observées lors de la prise de BL;
- Vérifier si le patient a des antécédents d'allergie médicamenteuse connus, une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une autre infection virale (telle que le virus d'Epstein-Barr) ou une maladie concomitante (p. ex., la fibrose kystique ou une urticaire chronique);
- Vérifier si depuis l'épisode dit allergique, le patient n'a pas repris, sans problème, le même produit sous une autre forme, ou un antibiotique similaire (comme de l'amoxicilline, puis de l'amoxicilline-clavulanate).

Il est également important, lors de l'anamnèse, de cibler certains facteurs de risque afin d'adapter individuellement la prise en charge des patients. Selon les membres experts du Comité consultatif, une exposition répétée et prolongée à un médicament incriminé est le facteur de risque le plus important et peut faciliter le développement des allergies, surtout aux BL. À titre d'exemple, les patients qui souffrent d'une maladie chronique comme la fibrose kystique ou ceux qui présentent des infections multiples en bas âge telles que des otites moyennes aiguës fréquentes sont plus susceptibles d'être aux prises avec une allergie médicamenteuse. La population européenne serait également plus à risque que la population nord-américaine d'avoir des allergies médicamenteuses puisque dans de nombreux pays européens, la population peut se procurer facilement des antibiotiques sans diagnostic ni ordonnance et les utiliser à sa guise [OMS, 2014].

Les experts allergologues du Comité consultatif ont également jugé pertinent de démystifier deux fausses croyances sur les facteurs de risque que les professionnels de la santé devront prendre en considération lors de l'interrogatoire clinique.

- Une nouvelle étude américaine a récemment fait le lien entre la prise d'antibiotique avant l'âge de un an et le développement d'allergies alimentaires. Dans ce cas, la modification de la flore intestinale est en cause. Ce risque peut augmenter à 50 % si le nourrisson a reçu plus de 4

prescriptions au cours de sa première année de vie [Love *et al.*, 2016]. À l'inverse, l'atopie en général et les allergies alimentaires ne sont pas des facteurs de risque d'allergies aux médicaments;

- Les personnes qui ont des antécédents familiaux d'allergies médicamenteuses ne sont pas plus susceptibles de réagir à leur tour aux médicaments incriminés. Actuellement, il n'existe en effet aucune preuve scientifique claire démontrant un lien héréditaire pour ce type de réaction.

Sévérité d'une réaction allergique et critères de gravité

Le Comité consultatif a également élaboré une liste de critères de gravité *red flags* suggérant une réaction allergique sévère ou très sévère afin d'aider les professionnels de la santé à cibler plus rapidement la réaction à laquelle ils sont exposés ainsi que les patients nécessitant une évaluation plus approfondie ou une consultation au sein des services spécialisés. Ces critères de gravité ont d'abord été repérés à travers les différents documents retenus pour ensuite être bonifiés par l'expérience clinique des membres et adaptés selon les besoins des professionnels de la santé non spécialisés en allergie. Les critères de gravité suggérés peuvent être observés lors d'atteintes cutanées importantes (p. ex. : peau douloureuse, desquamation de la peau, présence de vésicules, de bulles, de pustules, décollement cutané complet) ou lors d'une réaction systémique (comme une atteinte de l'état général ou des articulations, une atteinte respiratoire, hématologique, rénale ou hépatique). Selon les membres experts du Comité consultatif, la présence d'un seul de ces signaux d'alarme serait suffisante pour nécessiter une évaluation plus approfondie et justifier une consultation au sein des services spécialisés (voir le tableau 9).

Selon les membres du Comité consultatif, toute réaction allergique immédiate ou retardée en présence d'au moins un critère de gravité ou qui exige l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation ou encore qui menace son fonctionnement et son intégrité, devra être considérée comme étant une réaction allergique sévère ou très sévère. À l'inverse, les réactions allergiques non sévères sont celles sans critères de gravité et incluent notamment tout type d'atteinte cutanée prurigineuse ou non, sans fièvre, sans atteinte de l'état général et d'évolution rapidement favorable (sans desquamation) après l'arrêt du médicament causal (généralement à l'intérieur d'une semaine) (p. ex. : papules érythémateuses, prurit, érythème diffus ou localisé).

Une série d'outils cliniques interactifs contenant les signaux d'alarme et les critères de gravité, les caractéristiques cliniques des différentes manifestations cutanées allergiques, les facteurs qui peuvent fausser le diagnostic et les facteurs de risque est disponible sur le site Web de l'INESSS. Pour les consulter, cliquez [ici](#).

Tableau 9 Signaux d’alarme et critères de gravité en fonction de la sévérité de la réaction allergique observée

Remarque : cette liste est non exhaustive et est présentée à titre d’exemple uniquement.

Types d’atteinte	Signes et symptômes La présence d'un seul de ces symptômes est suffisante pour nécessiter une évaluation plus approfondie ou une consultation au sein des services spécialisés.	Réaction immédiate		Réaction retardée						
		Type I		Type II	Type III	Type IV				
		Anaphylaxie		Anémie hémolytique	Maladie sérique	SJS	TEN	DRESS	AGEP	
Gravité		Sévère	Très sévère	Très sévère	Sévère	Très sévère				
Systémique	Choc avec ou sans intubation		✓							
	Atteinte de l’état général	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Hypotension	✓	✓						✓	
	Fièvre > 38,0°C				✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cutanée	Peau douloureuse					✓	✓	✓		
	Pétéchies et purpura palpable				✓					
	Atteinte des muqueuses					✓	✓			
	Vésicules, bulles, pustules							✓	✓	
	Desquamation de la peau					✓	✓	✓	✓	✓
	Décollement cutané complet (ulcère)					✓	✓	✓	✓	
	% surface corporelle atteinte					≤ 10 %	≥ 30 %	≥ 50 %		
Œdème	Angioœdème (lèvres, langue, gorge, visage)	✓	✓							
	Œdème facial								✓	
Respiratoire	Dyspnée	✓	✓						✓	
	Dysphonie	✓	✓							
	Bronchospasme (ou sibillance)	✓	✓							
	Stridor	✓	✓							
Hématologique	Éosinophilie urinaire								✓	✓
	Lymphocytose et (ou) lymphocytose atypique								✓	
	Adénopathies								✓	
	Anémie				✓				✓	
	Élévation importante de la CRP (> 100 mg/L) ou de la ferritine (> 500 ug/L)					✓	✓	✓	✓	✓
Autres	Atteinte des articulations (arthrite, arthralgie)					✓				
	Atteinte rénale (protéinurie ↑ urée et créatinine)					✓			✓	
	Atteinte hépatique (↑ transaminases)					✓	✓	✓	✓	

3.2 Évaluation du risque de réactions croisées entre les différentes bêta-lactamines

3.2.1 Similarité structurale et physicochimique entre les pénicillines et les céphalosporines

3.2.1.1 Question de recherche

L'objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q4. Quel est le degré de similarité des structures moléculaires et des propriétés physico-chimiques entre les pénicillines et les céphalosporines ?

3.2.1.2 Méthodologie

L'INESSS a d'abord recueilli les informations relatives aux similarités des structures chimiques entre les pénicillines et les céphalosporines à travers les documents retenus pour répondre à l'ensemble des questions de recherche du présent projet. Les informations, basées pour la plupart sur des analyses visuelles effectuées par les auteures, ont été extraites pour chacune des céphalosporines et pénicillines à l'étude pour ensuite être comparées entre elles et compilées dans un tableau inspiré de celui qui a été publié par DePestel et son équipe, en 2008 [DePestel *et al.*, 2008]. La base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) a également été consultée afin de repérer précisément les médicaments commercialisés au Canada.

Afin de renforcer la démarche et dans le but de compléter les analyses et les informations manquantes, l'INESSS a demandé la collaboration du laboratoire de chimie médicinale du Centre recherche du CHU de Québec – Université Laval. M. Éric Biron, professeur agrégé affilié à la Faculté de pharmacie, et son équipe ont comparé les chaînes latérales R1 en position C7 et R2, en position C3 des pénicillines et des céphalosporines de manière visuelle et au moyen d'une approche bio-informatique et de modélisation moléculaire à l'aide des logiciels ChemMine Tools, en utilisant la méthode AtomPair Tanimoto et OpenBabel pour les valeurs des *heatmaps*¹². Les auteures ont recherché des similitudes au niveau structural ainsi que des propriétés physicochimiques (p. ex. : pKa, charge, polarité, hydrophobicité, donneur / accepteur de liaison hydrogène). Au final, un score de ressemblance de 0 à 1 a été obtenu où « 0 » correspond à aucune ressemblance et « 1 », à un groupement identique (pour plus de détails, consulter l'annexe J).

L'INESSS a par la suite consulté et questionné les experts allergologues afin de valider la pertinence clinique des valeurs obtenues en fonction des données scientifiques présentes dans la littérature, des données de la méta-analyse et selon leur expérience clinique.

Aucune analyse de similarité structurale ou physicochimique n'a été effectuée entre les pénicillines et les carbapénèmes.

¹² Une *heatmap* (ou une carte de chaleur) est une représentation graphique de données qui fait correspondre l'intensité d'une grandeur variable à une gamme de tons ou un nuancier de couleurs sur une matrice à deux dimensions. Ce procédé permet de donner à des données un aspect visuel plus facile à saisir qu'un tableau de chiffres (voir annexe J). WebFinance Inc. BusinessDirectory, heatmap [site Web]. Disponible à : <http://www.businessdictionary.com/definition/heatmap.html>.

3.2.1.3 Résultats

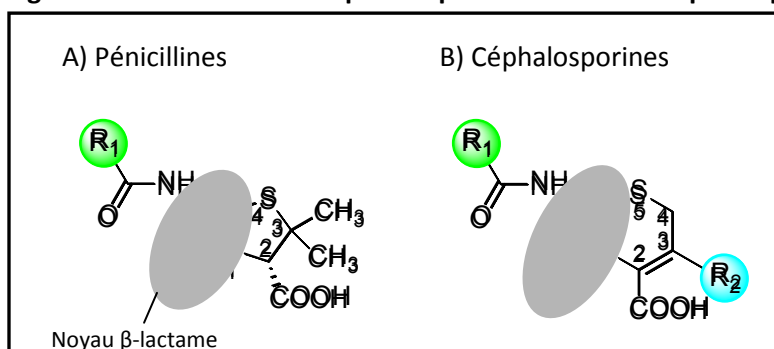
Tableau 10 Résumé des sujets couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 4

QUESTION DE RECHERCHE	NGGC 2014	SCHATZ 2006 (RÉVISÉ EN 2011)	BROCKOW 2015	DEMOLY 2014	GOMES 2016	MIRAKIAN 2015	JOINT TASK FORCE 2010
4. Structures chimiques		X	X	X	X	X	X

3.2.1.3.2 Données provenant de la littérature

La caractéristique commune aux BL est un noyau β -lactame (en gris dans la figure 2) qui est généralement couplé à un autre cycle selon le type d'antibiotique. Par exemple, dans le cas des pénicillines, le noyau β -lactame est lié à un anneau sulfure à cinq bras (la thiazolidine) ou à six (la dihydrothiazine) dans le cas des céphalosporines. La diversité des molécules au sein des différentes pénicillines et des céphalosporines, provient entre autres, des variations au niveau de la chaîne latérale (R) qui permettent de modifier les propriétés physicochimiques de l'antibiotique en changeant, par exemple, l'étendue du spectre d'activité, la stabilité métabolique et pharmacocinétique ou encore la résistance à l'égard de certaines enzymes bactériennes. Il peut exister des chaînes latérales similaires entre les pénicillines et les céphalosporines.

Figure 2 Structure chimique des pénicillines et des céphalosporines



Bien que les céphalosporines possèdent le même anneau β -lactame que les pénicillines, ces deux types d'antibiotiques présentent plusieurs différences structurales, notamment en ce qui concerne le nombre de chaînes latérales. Contrairement aux pénicillines, ces antibiotiques possèdent deux chaînes latérales, c'est-à-dire la chaîne R_1 en position C7 et la chaîne R_2 fixée au niveau du carbone 3 (C3). En raison de ces différences chimiques, la dégradation des céphalosporines diffère de celles des pénicillines et selon des études *in vitro* et cliniques [Antunez *et al.*, 2006b; Miranda *et al.*, 1996; Audicana *et al.*, 1994; Blanca *et al.*, 1989], ce sont les chaînes latérales R_1 qui constitueraient les déterminants majeurs responsables des réactions allergiques.

3.2.1.3.3 Données contextuelles et expérientielles

À la suite de l'analyse structurale des chaînes latérales R_1 et des propriétés physicochimiques des différentes molécules, l'équipe du laboratoire de chimie médicinale a attribué un score de ressemblance de 0 à 1 entre les différentes pénicillines et céphalosporines étudiées. Les résultats

ont été subdivisés en quatre catégories selon des valeurs seuils préétablies en fonction du score de ressemblance obtenu, des données probantes de la littérature et de l'expérience clinique des experts allergologues.

Les résultats présentés au tableau 11 comprennent les scores de ressemblance générés par modélisation moléculaire et évalués en fonction des similarités structurales des chaînes latérales R1 et des propriétés physicochimiques entre les différentes BL. Afin de simplifier l'analyse visuelle des résultats, un code de quatre couleurs a été attribué à chacune des valeurs seuils, ajusté en fonction des données cliniques probantes et du savoir expérimentiel des membres du Comité consultatif.

Puisqu'il a été démontré, par des études RAST¹³ et « RAST-inhibition », que la chaîne latérale R1 semble jouer un rôle prédominant dans la pathogenèse des réactions allergiques croisées [Antunez *et al.*, 2006a] entre les pénicillines et les céphalosporines, les experts ont décidé, d'un commun accord, de ne tenir compte que des résultats de l'analyse structurale et physicochimique obtenus pour ce groupe de chaînes. En effet, les chaînes latérales R2 des céphalosporines seraient plutôt responsables de la modification des propriétés pharmacocinétiques de la molécule elle-même et seraient susceptibles d'être métabolisées plus rapidement au cours de la dégradation [Kim et Lee, 2014; Perez-Inestrosa *et al.*, 2005; Sanchez-Sancho *et al.*, 2003]. De plus, puisque la chaîne latérale R2 est absente des pénicillines, les résultats de similarité pour ce groupe de chaînes n'ont pas été pris en considération dans l'élaboration des recommandations (le tableau J2 de l'annexe J présente toutefois les scores de ressemblance obtenus pour les chaînes latérales R2 entre les différentes céphalosporines).

¹³ Le *radioallergosorbant test* (souvent abrégé par l'acronyme RAST) est une technique utilisée pour le dosage quantitatif ou semi-quantitatif des immunoglobulines E (IgE) spécifiques d'allergènes dans le cadre des réactions allergiques.

Tableau 11 Tableau comparatif des scores de ressemblance et du degré de similarité entre les pénicillines et les céphalosporines au niveau de la chaîne latérale R1 et des propriétés physicochimiques

	Pénicillines							Céphalosporines-génération																				
								1 ^{re}					2 ^e				3 ^e					4 ^e						
	Pénicilline G	Pénicilline V	Ampicilline	Amoxicilline	Cloxacilline	Pipéracilline	Ticarcilline	Céfadroxil	Céphalexine	Céfazolin	Céfradine	Céfalothin	Céfatrizine	Céphaloridine	Céfacor	Céfoxitine	Cefprozil	Céfuroxime	Céfamandole	Céfixime	Céfotaxime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefpodoxime	Cefdinir	Ceftibuten	Céfépime	
Pénicillines																												
Pénicilline G		0,65	0,78	0,61	0,44	0,19	0,55	0,61	0,78	0,46	0,60	0,77	0,61	0,77	0,78	0,56	0,61	0,54	0,78	0,33	0,37	0,28	0,37	0,37	0,40	0,37	0,7	
Pénicilline V	0,65		0,53	0,43	0,50	0,19	0,39	0,43	0,53	0,40	0,48	0,57	0,43	0,57	0,53	0,45	0,43	0,45	0,53	0,31	0,34	0,27	0,34	0,34	0,5	0,3	0,32	
Ampicilline	0,78	0,53		0,78	0,43	0,20	0,59	0,78	1,00	0,37	0,72	0,60	0,78	0,60	1,00	0,45	0,78	0,50	0,85	0,34	0,37	0,30	0,37	0,37	0,40	0,39	0,37	
Amoxicilline	0,61	0,43	0,78		0,38	0,22	0,60	1,00	0,78	0,34	0,61	0,57	1,00	0,57	0,78	0,43	1,00	0,47	0,68	0,41	0,37	0,36	0,37	0,37	0,41	0,38	0,37	
Cloxacilline	0,44	0,50	0,43	0,38		0,19	0,36	0,38	0,43	0,33	0,40	0,39	0,38	0,39	0,43	0,32	0,38	0,49	0,43	0,33	0,49	0,39	0,49	0,49	0,45	0,47	0,47	
Pipéracilline	0,19	0,19	0,20	0,22	0,19		0,23	0,22	0,20	0,19	0,26	0,21	0,22	0,21	0,20	0,18	0,22	0,18	0,20	0,24	0,20	0,2	0,20	0,20	0,20	0,23	0,20	
Ticarcilline	0,55	0,39	0,59	0,60	0,36	0,23		0,60	0,59	0,36	0,51	0,54	0,60	0,54	0,59	0,41	0,60	0,44	0,61	0,37	0,37	0,33	0,37	0,37	0,45	0,37	0,40	
Céphalosporines de 1^{re} génération																												
Céfadroxil	0,61	0,43	0,78	1,00	0,38	0,22	0,60		0,78	0,35	0,61	0,57	1,00	0,57	0,78	0,43	1,00	0,4	0,61	0,41	0,37	0,36	0,37	0,37	0,41	0,38	0,37	
Céphalexine	0,78	0,50	1,00	0,78	0,43	0,20	0,59	0,78		0,37	0,72	0,60	0,78	0,60	1,00	0,5	0,78	0,1	0,85	0,34	0,37	0,30	0,37	0,37	0,40	0,39	0,37	
Céfazolin	0,46	0,40	0,37	0,35	0,33	0,19	0,36	0,35	0,37		0,41	0,50	0,35	0,50	0,7	0,7	0,5	0,37	0,37	0,32	0,36	0,27	0,36	0,36	0,38	0,34	0,40	
Céfradine	0,60	0,48	0,72	0,61	0,40	0,26	0,51	0,61	0,72	0,41		0,57	0,61	0,7	0,72	0,4	0,61	0,44	0,61	0,38	0,38	0,31	0,38	0,38	0,41	0,43	0,38	
Céfalothin	0,77	0,57	0,60	0,57	0,39	0,21	0,54	0,57	0,60	0,50	0,57		0,5	0,70	0,60	0,71	0,57	0,56	0,60	0,40	0,46	0,34	0,46	0,46	0,49	0,43	0,41	
Céfatrizine	0,61	0,43	0,78	1,00	0,38	0,22	0,60	1,00	0,78	0,35	0,61	0,57		0,5	0,78	0,43	1,00	0,47	0,68	0,41	0,37	0,36	0,37	0,37	0,41	0,38	0,37	
Céphaloridine	0,77	0,57	0,60	0,57	0,39	0,21	0,54	0,57	0,60	0,50	0,57	0,7		0,60	0,71	0,57	0,56	0,60	0,40	0,46	0,34	0,46	0,46	0,49	0,43	0,41		
Céphalosporines de 2^e génération																												
Céfacor	0,78	0,53	1,00	0,78	0,43	0,20	0,59	0,78	1,00	0,37	0,72	0,60	0,78	0,60		0,45	0,78	0,50	0,85	0,34	0,37	0,30	0,37	0,37	0,40	0,39	0,37	
Céfoxitine	0,56	0,45	0,45	0,43	0,32	0,18	0,41	0,43	0,4	0,37	0,42	0,71	0,43	0,71	0,45		0,43	0,45	0,45	0,34	0,38	0,31	0,38	0,38	0,38	0,34	0,35	
Cefprozil	0,61	0,43	0,78	1,00	0,38	0,22	0,60	0,78	1,00	0,35	0,61	0,57	1,00	0,57	0,78	0,43		0,47	0,68	0,41	0,37	0,36	0,37	0,37	0,41	0,38	0,37	
Céfuroxime	0,54	0,45	0,50	0,47	0,49	0,18	0,44	0,7	0,50	0,37	0,44	0,56	0,47	0,56	0,50	0,45	0,47		0,51	0,44	0,59	0,40	0,59	0,59	0,47	0,38	0,59	
Céfamandole	0,78	0,53	0,85	0,68	0,43	0,20	0,4	0,58	0,85	0,37	0,61	0,60	0,68	0,60	0,85	0,45	0,68	0,51		0,33	0,36	0,29	0,36	0,36	0,40	0,39	0,36	
Céphalosporines de 3^e génération																												
Céfixime	0,33	0,31	0,37	0,41	0,13	0,24	0,37	0,41	0,34	0,32	0,38	0,40	0,41	0,40	0,34	0,34	0,41	0,44	0,33		0,70	0,77	0,70	0,70	0,67	0,75	0,70	
Céfotaxime	0,37	0,34	0,37	0,37	0,49	0,20	0,37	0,37	0,37	0,36	0,38	0,46	0,37	0,43	0,37	0,38	0,37	0,59	0,36	0,70		0,63	1,00	1,00	0,79	0,57	1,00	
Ceftazidime	0,28	0,27	0,30	0,3	0,39	0,21	0,33	0,36	0,30	0,27	0,31	0,34	0,36	0,34	0,30	0,31	0,36	0,40	0,29	0,77	0,63		0,63	0,63	0,59	0,68	0,63	
Ceftriaxone	0,37	0,34	0,37	0,37	0,49	0,20	0,37	0,37	0,37	0,36	0,38	0,46	0,37	0,46	0,37	0,38	0,37	0,59	0,36	0,70	1,00	0,63		1,00	0,79	0,57	1,00	
Cefpodoxime	0,37	0,34	0,37	0,37	0,49	0,20	0,37	0,37	0,37	0,36	0,38	0,46	0,37	0,46	0,37	0,38	0,37	0,59	0,36	0,70	1,00	0,63	1,00	0,79	0,57	1,00		
Cefdinir	0,4	0,35	0,40	0,41	0,45	0,20	0,45	0,41	0,40	0,38	0,41	0,49	0,41	0,49	0,40	0,38	0,41	0,47	0,40	0,67	0,79	0,59	0,79	0,79	0,61	0,79		
Ceftibuten	0,37	0,35	0,39	0,38	0,47	0,23	0,37	0,38	0,39	0,34	0,43	0,43	0,38	0,43	0,39	0,34	0,38	0,38	0,39	0,75	0,57	0,68	0,57	0,57	0,61	0,57		
Céphalosporines de 4^e génération																												
Céfépime	0,37	0,32	0,37	0,37	0,47	0,20	0,40	0,37	0,37	0,40	0,38	0,41	0,37	0,41	0,37	0,35	0,37	0,59	0,36	0,70	1,00	0,63	1,00	1,00	0,79	0,57		

Légende :

Degré de similarité	Médicament disponible au Canada			
	Différent	Peu similaire	Très similaire	Identique
Score de ressemblance (modélisation)	Score ≤ 0,56 et (ou)	Score 0,57-0,59 et (ou)	Score 0,60-0,99 et (ou)	Score = 1 et (ou)
Données cliniques probantes sur les risques de réaction croisée et savoir expérimentiel	Données convaincantes et risque faible	Données manquantes ou risque incertain	Données manquantes ou convaincantes et risque modéré	Données convaincantes et risque modéré

Les informations qui ont été recueillies à la suite des travaux de M. Biron et des discussions avec les experts allergologues ont été utilisées afin d'établir les différents groupes de céphalosporines en fonction de leur degré de ressemblance avec les pénicillines. Les groupes ainsi formés ont par la suite été utilisés afin de stratifier les analyses lors de la méta-analyse (voir la section 3.2.2) et de l'élaboration des recommandations concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines (section 3.3). Afin de simplifier les analyses, les experts allergologues ont préféré fusionner les catégories très similaires et identiques, puisque d'un point de vue clinique, les options thérapeutiques à considérer sont les mêmes pour ces deux catégories.

3.2.2 Revue systématique avec méta-analyse

3.2.2.1 Question de recherche

L'objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q5. Quelles sont les BL, parmi les céphalosporines et les carbapénèmes, qui comportent un risque plus élevé de provoquer une réaction croisée chez un patient allergique aux pénicillines ?

3.2.2.2 Méthodologie

Une RS avec méta-analyse à partir des données individuelles et agrégées a également été réalisée en parallèle afin de mieux répertorier et documenter les risques d'allergies croisées aux céphalosporines et aux carbapénèmes chez les patients (enfants ou adultes) aux prises avec une allergie (immédiate ou retardée) confirmée aux pénicillines par un test cutané ou un test de provocation.

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

Aucune revue systématique n'a été effectuée en ce qui concerne les réactions croisées entre les pénicillines et l'aztréoname.

3.2.2.3 Résultats

3.2.2.3.1 Données provenant de la littérature

Selon l'OMS, les préparations de céphalosporines provenaient auparavant de cultures de moisissures du genre *Cephalosporium* et pouvaient contenir des traces de pénicilline, ce qui faisait surestimer le risque de réaction croisée (qui peut parfois s'élever jusqu'à 50 %). En considérant uniquement les études ultérieures à 1980 et celles où l'allergie à la pénicilline est prouvée, soit par tests cutanés, soit par provocation, le taux de réactions allergiques croisées entre pénicillines et céphalosporines diminue considérablement. Selon l'AAAAI, l'incidence d'allergie aux céphalosporines (toutes confondues) chez un patient allergique à la pénicilline est estimée actuellement à environ 2-3 % [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010].

À l'époque, le risque de réaction croisée entre une pénicilline et un carbapénème était également surestimé. L'étude de Saxon publiée en 1988 a par exemple démontré un taux de réaction croisée de 47,4 % entre ces deux BL [Saxon *et al.*, 1988]. Bien que la crédibilité des résultats obtenus au cours de cette étude ait été questionnable en raison de la petite taille de l'échantillon (n = 19) et

de l'utilisation des réactifs non standards de l'imipénem (imipenemoyl-polylysine), l'étude de Saxon est restée ancrée dans la croyance populaire et encore aujourd'hui, certains professionnels restent craintifs quant à l'administration de ce type de BL chez un patient qui a des antécédents d'allergie aux pénicillines. Depuis, bon nombre d'études ont été publiées sur le sujet et les données se font plus rassurantes puisque le risque de réaction croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes semblent aujourd'hui très faible (< 1 %) [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010]. L'INESSS a donc effectué une RS avec méta-analyse à partir des données individuelles et agrégées afin de faire un survol des données présentes dans la littérature et de donner l'heure juste aux différents professionnels.

L'aztréonam est le seul antibiotique de la classe des monobactames. L'utilisation de l'aztréonam durant les dernières années confirme que les réactions allergiques à cette substance sont peu fréquentes. Selon les données présentées par l'AAAAI, il n'y aurait effectivement aucune réaction croisée entre les pénicillines et l'aztréonam [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010]. De plus, aucune réaction croisée n'a pu être démontrée entre les céphalosporines et l'aztréonam, à l'exception de la ceftazidime, qui a une chaîne latérale identique à celle de l'aztréonam. Selon les lignes directrices de l'AAAAI, les patients allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines peuvent donc recevoir l'aztréonam de façon sécuritaire sauf s'ils sont allergiques à la ceftazidime [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010].

3.2.2.3.2 Données provenant de la méta-analyse

Le tableau 12 résume les résultats obtenus lors de la méta-analyse. En général, le risque absolu de réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine serait plus élevé si les deux BL possèdent des similarités physicochimiques et structurales, notamment au niveau des chaînes latérales R1 (identiques ou très similaires). Les résultats obtenus démontrent également un risque absolu de réactivité croisée à un carbapénème inférieur à 1 %.

Les détails concernant la méthodologie utilisée et les résultats obtenus sont disponibles dans le rapport de RS avec méta-analyse intitulé « *Allergie aux bêta-lactamines : évaluation des risques de réaction croisée aux céphalosporines et carbapénèmes chez des patients ayant une allergie confirmée aux pénicillines* » qui sera bientôt disponible sur le site Web de l'INESSS [www.inesss.qc.ca].

Tableau 12 Risque absolu de réactivité croisée à une céphalosporine ou à un carbapénème chez un patient allergique aux pénicillines, selon les résultats obtenus par la RS avec méta-analyse

Céphalosporines (génération) Similarité et score de ressemblance	Études (n)	Patients (n)	Proportion % [IC à 95 %]
Céphalosporines- très similaires ou identiques Score de ressemblance : 0,6-1,0*	11	632	15,60 [11,06; 21,56]
Céphalexine (1)	6	418	14,83 [11,74; 18,57]
Céfadroxil (1)	5	308	10,10 [3,94; 23,52]
Céfatrizine (1)	2	57	1,75 [0,25; 11,43]
Céphaloridine (1) [†]	1	17	0 [0,00; 19,50]
Céfalotin (1)	3	185	4,86 [2,55; 9,08]
Céfaclor (2)	6	402	1,65 [0,08; 25,92]
Céfamandole (2)	5	225	5,33 [3,05; 9,15]

Céphalosporines- différentes Score de ressemblance : ≤ 0,56*	12	789	1,68 [0,65; 4,27]
Céfazoline (1)	2	67	1,49 [0,21; 9,84]
Céfuroxime (2)	10	684	0,79 [0,18; 3,33]
Céfixime (3)	6	227	1,08 [0,35; 3,30]
Ceftazidime (3)	3	184	1,09 [0,27; 4,24]
Ceftriaxone (3)	7	559	0,43 [0,07; 2,62]
Céfotaxime (3)	3	185	1,08 [0,27; 4,22]
Cefpodoxime (3)	2	74	1,35 [0,19; 8,97]
Ceftibuten (3) [†]	3	154	0 [0,00; 2,37]
Divers BL‡ (carbapénèmes)	10	1 091	0,93 [0,35; 2,45]
Méropénem	4	628	0,32 [0,08; 1,26]
Imipénem	8	879	0,88 [0,25; 3,12]
Ertapénem [†]	2	342	0,00 [0,00; 1,10]

Abréviations et légende : BL : bêta-lactamines, IC : intervalle de confiance.

■ : Médicament disponible au Canada.

* : Selon les résultats présentés au tableau 11.

† : Puisqu'aucune réaction allergique n'a été rapportée, aucune méta-analyse n'a pu être réalisée pour ces molécules.

‡ : Selon la classification élaborée par l'*American Hospital Formulary Service* (AHFS).

Remarque : La céfradine, la céfoxitine, le **cefprozil** et le cefdinir sont absents du tableau puisqu'aucune étude sélectionnée pour la méta-analyse n'a rapporté de résultats quant à ces molécules.

3.3 Options thérapeutiques possibles en cas d'allergie aux pénicillines

3.3.1 Questions de recherche

L'objectif de cette section est de répondre aux questions de recherche suivantes :

Q6. Chez un patient se présentant avec une allergie (soupçonnée ou confirmée) à une pénicilline pour lequel ce type d'antibiotique est généralement indiqué en première intention, quelles sont les meilleures options parmi les autres BL selon que l'allergie à la pénicilline était de type immédiate, retardée sévère ou retardée et non sévère ?

Q7. Dans quelles circonstances une BL peut-elle être administrée en toute sécurité suivant un événement allergique (soupçonné ou confirmé) sans réaliser un bilan allergologique complet ou lorsqu'il est impossible d'effectuer les différents tests ?

Q8. Quelles sont les procédures à suivre et les conditions préalables nécessaires à la réalisation des tests de provocation en première ligne ?

3.3.2 Méthodologie

La recherche d'information scientifique relative aux questions 6 et 7 à partir des recommandations provenant des documents sélectionnés (voir le tableau 1) et comme il en est fait mention dans la section portant sur la méthodologie. Seules les lignes directrices américaines de l'AAAAI [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010] recommandent une approche diagnostique et proposent des algorithmes décisionnels résumant les principaux critères décisifs relatifs à la gestion des risques associés à la réintroduction d'une BL en fonction du type de réaction allergique initiale rapporté par le patient (soupçonnée ou confirmée). Les recommandations ont été extraites, traduites en français pour finalement être retravaillées avec les membres du Comité consultatif en fonction des critères suivants :

1. les résultats obtenus lors de l'analyse des similarités structurales et physicochimiques des BL (voir le tableau 11);
2. les résultats obtenus lors de la revue systématique avec méta-analyse sur les risques de réaction croisée entre les différentes BL (voir le tableau 12);
3. les données cliniques probantes présentées dans la littérature et le savoir expérientiel des membres du Comité consultatif;
4. la réalité du contexte de soins de santé québécois (p. ex., la non-disponibilité des tests cutanés en première ligne et l'accessibilité limitée à des allergologues au sein des services spécialisés).

3.3.3 Résultats

Tableau 13 Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec les questions de recherche n^{os} 6 à 8

Questions de recherche	NCGC 2014	Joint Task Force 2010	Brockow 2015	Demoly 2014	Gomes 2016	Mirakian 2015	Schatz 2006 (révisé en 2011)
6. Meilleures options thérapeutiques		X					
7. Gestion et stratification du risque		X					
8. Test de provocation		X		X			

é

3.3.3.1 Données provenant de la littérature

3.3.3.1.1 Recommandations de l'AAAAI sur l'utilisation des céphalosporines en cas d'allergie aux pénicillines

Les lignes directrices de l'AAAAI sur les allergies médicamenteuses estiment que le risque de réactivité croisée entre une pénicilline et une céphalosporine est d'environ 2 %. Ce chiffre est toutefois beaucoup plus élevé si les deux BL possèdent des chaînes latérales identiques ou similaires, d'où l'importance d'avoir une démarche structurée dans la prise en charge d'un patient allergique à ce type d'antibiotique [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010].

Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si l'histoire clinique est peu claire, les lignes directrices de l'AAAAI recommandent qu'un diagnostic de certitude soit d'abord posé à l'aide de tests cutanés aux pénicillines. Dans le contexte de l'initiative nationale de gestion des antibiotiques (*national antibiotic stewardship initiative*) récemment lancée aux États-Unis par le Président Obama, l'AAAAI encourage la réalisation plus répandue et routinière de tests cutanés à la pénicilline chez les patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline ou à un autre BL (comme l'ampicilline ou l'amoxicilline) [AAAAI, 2016]. Si le test est négatif, l'administration d'une céphalosporine peut être réalisée sans crainte. La majorité des recommandations élaborées par l'AAAAI s'adressent donc majoritairement aux professionnels œuvrant au sein des services spécialisés qui ont accès aux différents tests diagnostiques.

Dans les cas où le test cutané à une pénicilline est positif ou qu'il n'est pas réalisable, les lignes directrices proposent quatre options :

1. Éviter les céphalosporines et les remplacer par un autre type d'antibiotique (qui n'est pas une BL);
2. Administrer une céphalosporine qui ne possède pas de chaîne latérale similaire aux pénicillines, au moyen de tests de provocation et uniquement aux personnes qui n'ont pas présenté de réaction sévère (p. ex. : anaphylaxie, SJS / TEN, syndrome de DRESS, AGEP) ou récente.
3. S'il n'existe aucune autre option de traitement et qu'une céphalosporine possédant des chaînes latérales similaires doit absolument être utilisée, un traitement d'induction de tolérance par l'intermédiaire d'un protocole de désensibilisation sous haute surveillance hospitalière devrait être envisagé avant l'administration du médicament, et ce, uniquement chez les personnes qui n'ont pas présenté de réaction retardée sévère de type SJS / TEN, syndrome de DRESS ou AGEP.
4. Chez les personnes aux prises avec une allergie confirmée à la pénicilline, il serait également sécuritaire de réaliser un test cutané avec la céphalosporine prescrite, suivi d'un test de provocation si le test cutané s'avère négatif.

3.3.3.1.2 **Recommandations de l'AAAAI sur l'utilisation des carbapénèmes en cas d'allergie aux pénicillines**

Bien que peu nombreuses, les données présentes dans la littérature font, en général, état d'une quasi-absence de réactivité croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes. Une RS récente a évalué à 0,3 % la fréquence de réactivité croisée à un carbapénème parmi les patients ayant reçu une confirmation du diagnostic d'allergie aux pénicillines [Kula *et al.*, 2014]. Selon les lignes directrices de l'AAAAI, il est possible d'administrer sans crainte un carbapénème aux patients dont le test cutané à une pénicilline est négatif. Cependant, lorsqu'un test cutané est positif à une pénicilline ou dans le cas où le test cutané n'est pas réalisable, les lignes directrices de l'AAAAI recommandent malgré tout de faire preuve de prudence et d'administrer la première dose d'antibiotique au moyen d'un test de provocation sous surveillance médicale, en fonction de la gravité de la réaction antérieure observée et selon le jugement clinique du professionnel. L'AAAAI remet en question la pertinence d'effectuer un test cutané à un carbapénème puisque les tests cutanés existants pour les carbapénèmes ne sont pas standardisés et les valeurs de prédiction relatives à ce type de test sont discutables.

3.3.3.1.3 **Recommandations de l'AAAAI sur l'utilisation et l'administration des tests de provocation**

Les lignes directrices américaines recommandent de réaliser les tests de provocation dans une structure hospitalière, apte à prendre en charge des réactions allergiques graves. Le personnel doit avoir l'expérience de la réalisation comme de la surveillance des tests et devra avoir été formé à la prise en charge des manifestations susceptibles de survenir pendant le test, y compris aux premiers gestes de réanimation. La pratique des tests de provocation justifie donc de disposer sur le lieu de leur réalisation des moyens de surveillance (p. ex. : tensiomètre, stéthoscope, lampe, abaisse-langue), du matériel de réanimation et des médicaments permettant de traiter une réaction. Le test de provocation est réalisé lorsque l'histoire clinique milite davantage en faveur d'une absence d'allergie qu'en la présence de celle-ci. Il doit être réalisé en situation clinique stable, et en l'absence de manifestations intercurrentes, notamment infectieuses, susceptibles de gêner l'interprétation. Toujours selon l'AAAAI, le médicament devrait être donné selon des doses croissantes pour un minimum de deux doses (idéalement entre trois et cinq). L'intervalle de temps entre chacune des doses dépend du type de réaction allergique initialement observée ou

rapportée par le patient et la procédure complète peut prendre plusieurs heures pour une réaction allergique de type immédiate voire même plusieurs jours dans le cas d'une réaction allergique retardée.

3.3.3.1.4 Recommandations sur les protocoles de désensibilisation

Selon le consensus international sur l'allergie médicamenteuse (ICON) [Demoly *et al.*, 2014], la désensibilisation médicamenteuse est définie comme l'induction d'un état temporaire de tolérance vis-à-vis d'une substance responsable d'une réaction allergique. Elle se fait sous haute surveillance hospitalière et devrait être prise en compte uniquement lorsque le médicament incriminé est indispensable et qu'il n'y a pas d'autres options de traitement efficace disponibles. La désensibilisation médicamenteuse s'applique uniquement en cas d'allergie immédiate IgE-médiée. La littérature concernant la désensibilisation dans les allergies retardées est moins étoffée et plus controversée. Les guides cliniques et consensus recommandent de se référer aux protocoles existants qui ont fait leurs preuves.

3.3.3.2 Données contextuelles et expérientielles

3.3.3.2.1 Évaluation du risque de réaction croisée entre les différentes BL

Le Comité consultatif a d'abord procédé à l'évaluation du risque de réactions croisées des différentes BL en déterminant celles qui comportaient des risques plus élevés de provoquer une réaction croisée chez un patient allergique aux pénicillines.

D'un commun accord, le Comité a décidé d'exclure des recommandations toutes les céphalosporines qui ne sont pas disponibles sur le marché, au Canada. De plus, afin d'éviter la confusion que pourraient générer les risques absolus de réactions croisées individuelles obtenus lors de la méta-analyse pour chacune des céphalosporines et dans le but de simplifier l'information le plus possible, le Comité a proposé des risques de réaction croisée globaux pour l'ensemble des céphalosporines, selon les modalités présentées dans le tableau 14. Puisque les données de la méta-analyse ne permettaient pas de faire la distinction entre les allergies exclusives aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline, bacampicilline) et les autres pénicillines, les risques de réaction croisée sont présentés en fonction de toutes les pénicillines confondues.

Tableau 14 Modalités utilisées pour établir les risques absolus globaux de réaction croisée des céphalosporines et des carbapénèmes chez un patient allergique aux pénicillines

Risque absolu global de réaction croisée	Similarité des BL*	Résultats de la méta-analyse [†]	Données probantes et (ou) savoir expérientiel	Céphalosporines (génération) et carbapénèmes
Risque de réaction croisée élevé modéré (10-15 %)	Score de ressemblance 0,6-1,0	Risque absolu de réaction croisée et (ou) limite supérieure de l'IC $\geq 5\%$ [95 %]	Données cliniques convaincantes sur les risques élevés de réaction croisée	Céfadroxil ^{PO} (1) Céphalexine ^{PO} (1) Céfaclor ^{PO} (2) Cefprozil ^{PO} (2) Céfoxitine ^{INJ} (2)
Risque de réaction croisée faible (1-2 %)	Score de ressemblance $\leq 0,56$	Risque absolu de réaction croisée $\leq 2\%$ et limite supérieure de l'IC [95 %] $< 5\%$ [‡]	Données cliniques convaincantes sur les risques faibles de réaction croisée	Céfazoline ^{INJ} (1) Céfuroxime ^{INJ/PO} (2) Céfixime ^{PO} (3) Céfotaxime ^{INJ} (3) Ceftazidime ^{INJ} (3) Ceftriaxone ^{INJ} (3) Céfépime ^{INJ} (4) Méropénem ^{INJ} Imipénem ^{INJ}

				Ertapénem ^{INJ}
<p>Légende : IC : intervalle de confiance, PO : administration par voie orale (<i>per os</i>), INJ : administration par voie injectable.</p> <p>Le céfACLOR n'est plus vendu au Canada. La céfoxitine est considérée comme une céphalosporine de 2^e génération selon le système de classification de l'ATC, mais se retrouve dans la sous-sous-classe des divers BL selon la classification de l'AHFS.</p> <p>* Se référer au tableau 11.</p> <p>† Se référer au tableau 12 ou au rapport de RS avec méta-analyse pour plus d'informations (bientôt disponible sur notre site web)</p> <p>‡ À l'exception de la céfazoline (Ancef[®]) et de la cefpodoxime dont le risque de réaction croisée est estimé à 1,49 %, avec un IC variant de 0,21 à 9,84 et à 1,35 %, avec un IC variant de 0,19; 8,97, respectivement.</p>				

Il est important de préciser que pour la céfoxitine et le cefprozil, aucune donnée de la méta-analyse n'a pu être obtenue en raison des données probantes manquantes dans les études sélectionnées. Cependant, selon les résultats de la modélisation moléculaire, il a été montré que le cefprozil possédait une chaîne latérale R1 identique à l'amoxicilline et que la céfoxitine possédait une chaîne latérale R1 identique à celle de la céphaloridine et du céfalotin, toutes deux non disponibles au Canada. De plus, puisque ces deux céphalosporines présentaient des similarités structurales et physicochimiques importantes avec les pénicillines (score de ressemblance $\geq 0,57$), les allergologues du Comité consultatif ont jugé plus prudent d'inclure la céfoxitine dans le groupe des céphalosporines à risque ~~élevé~~ modéré de réaction croisée. Selon les experts, la céfoxitine est peu utilisée au Québec, et le fait de la catégoriser dans les céphalosporines à risque ~~élevé~~ modéré de réaction croisée aura peu de répercussions sur la pratique en général (consulter la section 3.2 de [l'Addenda](#) pour de plus amples informations concernant le cefprozil).

La céfazoline et la cefpodoxime, quant à elles, ne possèdent aucune chaîne latérale commune avec les pénicillines, et les analyses de similarité démontrent des scores de ressemblance inférieurs à 0,56, et ce, pour toutes les pénicillines étudiées. De plus, le risque absolu de réaction croisée obtenu lors de la méta-analyse est relativement faible et est estimé à 1,49 % avec un intervalle de confiance (IC) variant de 0,21 à 9,84 pour la céfazoline et à 1,35 %, avec un IC variant de 0,19 à 8,97 pour la cefpodoxime. Notons par contre que ces résultats sont à considérer avec prudence puisque le nombre d'études ($n = 2$) et le nombre total de patients ($n = 67$ pour la céfazoline et $n = 74$ pour la cefpodoxime) inclus dans la méta-analyse sont petits, ce qui pourrait expliquer la largeur de l'IC obtenu. Puisque la céfazoline (mieux connue sous le nom d'Ancef[®]) est un antibiotique souvent indiqué dans le traitement de plusieurs infections bactériennes et même si la limite supérieure de l'IC était ≥ 5 %, les membres allergologues du Comité consultatif ont jugé, sur la base de leur expérience clinique et de données probantes [Romano *et al.*, 2004; Goodman *et al.*, 2001; Novalbos *et al.*, 2001], d'inclure la céfazoline dans le groupe des céphalosporines à risque faible de réaction croisée. Malgré un IC ≥ 5 %, les membres ont également décidé de classer la cefpodoxime dans les céphalosporines à risque faible de réaction croisée. Cette décision est en lien avec les données probantes et aura que très peu d'incidence sur la pratique en général, puisque cette BL n'est pas disponible au Canada.

3.3.3.2.2 Choix de l'antibiothérapie

Il est clair pour l'ensemble des membres du Comité consultatif que les tests cutanés apportent généralement une aide considérable au diagnostic en cas d'allergies aux médicaments. Bien que dans les conditions idéales, il faudrait effectuer un test cutané pour pratiquement tous les patients qui peuvent être allergiques à une pénicilline, cette démarche n'est pas toujours réaliste, surtout

en première ligne, puisque selon les experts consultés, les réactifs sont souvent très coûteux, les réponses peuvent parfois prendre plusieurs jours (48 à 72 heures dans le cas de réactions retardées) et l'interprétation des résultats peut s'avérer compliquée et requérir des connaissances particulières. De plus, les tests cutanés ne sont pas toujours suffisants pour confirmer un diagnostic et ils doivent fréquemment être accompagnés d'un test de provocation, considéré comme étant le *gold standard* afin de cibler un médicament responsable d'une réaction allergique.

Dans les cas où les tests cutanés ne sont pas réalisables, il est primordial de stratifier le risque et le degré de probabilité d'une réaction allergique en fonction, par exemple, des informations mentionnées par le patient, du souvenir qu'il en garde et du temps écoulé depuis la réaction, afin de définir l'attitude à adopter dans la prise en charge.

Selon les membres experts du Comité consultatif, il est également important de faire la distinction entre les différents risques reliés aux allergies croisées entre BL. Il existe en fait deux niveaux de risque à prendre en considération lors de la prise en charge d'un patient allergique à une pénicilline. Le premier est relié à la probabilité que le patient fasse une réaction allergique croisée avec une autre BL. Advenant une réaction croisée, le deuxième correspond au risque que court le patient par rapport à la sévérité de la réaction allergique initiale. Par exemple, dans le cas d'une réaction allergique initiale sévère aux pénicillines, les patients qui font une réaction croisée à une autre BL (même si cela est peu probable) pourraient avoir un risque accru de réaction croisée de même amplitude clinique.

Réactions immédiates ou retardées, non sévères (contenu modifié, consulter [l'Addenda](#))

Selon les experts du Comité consultatif, les réactions allergiques non sévères seraient les plus fréquentes et se retrouveraient chez plus de 90 % des patients. En présence d'une réaction ancienne (≥ 10 ans) et de symptômes cutanés isolés non sévères (comme une éruption maculopapuleuse aussi appelée rash ou une urticaire) ou lorsque l'histoire de la réaction allergique est floue ou peu convaincante (peu importe l'ancienneté de l'histoire), il serait possible d'administrer une pénicilline ou une céphalosporine à risque modéré de réaction croisée (voir le tableau 14), si celle-ci est indiquée pour traiter l'infection en cours, à l'aide d'un test de provocation, sous haute surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel. Les céphalosporines à faible risque de réaction croisée (voir le tableau 14) ainsi que les carbapénèmes pourraient être donnés en une administration unique d'une dose usuelle, sans risque accru.

Réactions immédiates et retardées, sévères (contenu modifié, consulter [l'Addenda](#))

Selon les experts du Comité consultatif, les réactions allergiques sévères se retrouveraient chez moins de 10 % des patients aux prises avec une allergie médicamenteuse. Ainsi, lorsque les antécédents d'allergie aux pénicillines sont convaincants, la prise en charge du patient devra être adaptée en fonction de la sévérité de la réaction initiale. Ainsi, en présence : 1) d'une réaction immédiate ou retardée, non sévère telle qu'une urticaire ou une éruption maculopapuleuse isolée plus récente (< 10 ans); ou 2) d'un des critères de gravité suivants : arthralgie, maladie sérique, anaphylaxie sans choc ou intubation, œdème du visage, difficultés respiratoires légères, toux ou fièvre (sans distinction pour l'ancienneté de la réaction); ou 3) lorsque l'allergie à une pénicilline a été confirmée par un spécialiste (excluant les réactions très sévères), mais qu'aucun test cutané

n'a été effectué afin d'évaluer les allergies croisées vis-à-vis des autres BL (céphalosporines ou carbapénèmes), toutes les pénicillines ainsi que toutes les céphalosporines à risque élevé modéré de réaction croisée (voir le tableau 14) devront être évitées. Si par contre, il n'existe aucune autre option de traitement et que ce type d'antibiotique doit absolument être utilisé (p. ex., dans le cas d'une neurosyphilis), un protocole de désensibilisation sous haute surveillance hospitalière devrait être envisagé avant l'administration du médicament (après une analyse du rapport risques / bénéfices). Il est à noter par contre que les protocoles de désensibilisation sont applicables uniquement pour les réactions IgE-médiées (immédiates). Les céphalosporines à faible risque de réaction croisée (voir le tableau 14) et les carbapénèmes devraient être administrés préférentiellement à l'aide d'un test de provocation, comme il en est fait mention ci-dessous.

Certains membres du Comité consultatif remettent cependant en question la position des lignes directrices de l'AAAAI sur l'intérêt de procéder à un test de provocation avant l'administration d'un carbapénème puisque les données obtenues dans la littérature quant au risque de réaction croisée presque nul sont le reflet de leur pratique clinique actuelle.

Réactions immédiates et retardées, très sévères

Enfin, les réactions allergiques très sévères sont beaucoup plus rares, et selon les experts, moins de 1 % des patients présenteraient des manifestations cliniques associées à ce type de réaction. Les réactions très sévères IgE-médiées (comme le choc anaphylactique avec ou sans intubation ou les réactions retardées avec anémie hémolytique, atteinte hépatique, atteinte rénale, ou atteinte cutanée en présence de desquamation, vésicules, pustules, bulles, les atteintes des muqueuses buccales ou génitales, le purpura ou une atteinte oculaire ou encore, la présence d'un SJS / TEN, de DRES ou d'AGEP), et ce, sans distinction pour l'ancienneté de l'histoire, sont des contre-indications absolues à toute réexposition ultérieure aux BL et nécessitent une consultation au sein des services spécialisés afin de confirmer ou non un diagnostic d'allergie, de cibler l'antibiotique responsable de la réaction, d'évaluer le potentiel de réactivité croisée avec d'autres BL et d'établir un plan relatif à la prise en charge subséquente du patient.

3.3.3.2.3 Test de provocation

L'exécution de tests de provocation n'est pas un acte réservé aux allergologues. Il existe d'ailleurs un code de rémunération à l'acte à la RAMQ propre aux tests de provocation destiné aux omnipraticiens et un autre, aux médecins spécialistes. Contrairement aux tests cutanés qui requièrent des connaissances plus précises, les experts allergologues du Comité consultatif estiment que les tests de provocation pourraient davantage être réalisés en première ligne. Certains professionnels de la santé formés, travaillant dans des milieux de soins dotés d'un équipement de réanimation (les groupes de médecine familiale (GMF), les cliniques de vaccination et les Centres locaux de services communautaires (CLSC), entre autres), pourraient effectuer des tests de provocation selon la situation clinique, le niveau de confort du professionnel et en fonction d'un protocole bien précis. Les membres experts du Comité consultatif sont en accord avec le protocole de provocation proposé par l'AAAAI. Idéalement, l'administration de l'antibiotique devrait se faire en trois étapes : la première dose devrait contenir 1 % de la dose totale du médicament, la deuxième, 10 % de la dose totale, et la troisième administration, 90 % de la dose du médicament. Il est conseillé d'observer un délai de 30 à 60 minutes entre chacune des doses administrées, et de garder le patient en observation pendant 60 minutes après l'administration de la dernière dose. Puisqu'en pratique, il peut s'avérer difficile de calculer un centième de dose surtout pour ce qui est d'un médicament administré par voie orale, l'administration de l'antibiotique pourrait également se faire en deux étapes, soit d'abord 10 %,

puis 100 % de la dose totale. Le délai entre les deux prises d'antibiotique est généralement de trois à quatre jours dans le cas d'une réaction allergique retardée. Les tests de provocation comportent cependant certains risques non négligeables et peuvent parfois occasionner des réactions graves. Les tests de provocation devraient donc être réalisés dans les meilleures conditions de sécurité possible par un professionnel de la santé formé. Avant d'effectuer un tel test, le personnel doit avoir pris connaissance des risques associés, être apte à repérer les signes précoces d'une réaction allergique positive, être prêt à intervenir et à prendre en charge rapidement une réaction mettant en jeu le pronostic vital du patient et avoir l'équipement de réanimation nécessaire à sa disposition. La prise de certains médicaments doit également être suspendue avant l'achèvement du protocole de provocation (p. ex. : antihistaminiques et bêta-bloqueurs). Selon le Comité consultatif, un consentement verbal du patient devrait également être obtenu et documenté au dossier avant l'administration du médicament (ou selon les modalités propres à chaque établissement). Le ressenti du patient est une composante essentielle dans la décision de poursuite ou non du traitement et doit obligatoirement être pris en considération.

Les tests de provocation ciblent rapidement les réactions allergiques immédiates telles que l'anaphylaxie concomitante ou associée, mais une réaction tardive généralement caractérisée par une éruption maculopapuleuse accompagnée de prurit peut également survenir dans les jours suivant le test en cas de réaction allergique retardée. Selon les experts, il est donc important d'aviser préalablement le patient en plus de lui conseiller de prendre en photo la réaction cutanée observée et de communiquer avec la clinique médicale ou l'établissement de santé où il a reçu le test de provocation dans les plus brefs délais afin de traiter la réaction, au besoin, et de mettre à jour les informations dans son dossier médical. Les tests de provocation sont contre-indiqués dans les cas de réactions antérieures sévères, mettant en jeu le pronostic vital du patient comme les réactions de type SJS / TEN, le syndrome de DRESS ou l'AGEP. En ce qui concerne l'anaphylaxie sans choc ou intubation, l'antibiotique, dont les céphalosporines à faible risque de réaction croisée et les carbapénèmes, pourrait être administré au moyen d'un test de provocation après l'évaluation du rapport risques / bénéfices.

3.3.3.2.4 Désensibilisation

Devant la confusion qu'apportait la notion de désensibilisation et le manque de formation sur cet aspect, certains lecteurs externes et membres allergologues du Comité consultatif ont jugé bon d'ajouter des précisions concernant la durée de l'état de tolérance engendré lors d'une désensibilisation.

La désensibilisation au pollen ou à un allergène alimentaire consiste à exposer la personne allergique à des microdoses d'allergènes, insuffisantes pour déclencher une réaction allergique, et de les augmenter progressivement jusqu'à atteindre la dose à laquelle l'organisme est habituellement exposé dans la vie courante. La prise régulière et ininterrompue de pleines doses d'allergènes pendant un certain temps (voire plusieurs années) produit un effet permanent qui perdure, même si on cesse le traitement. Le système immunitaire sera en quelque sorte reprogrammé de manière à générer une réponse de tolérance immunitaire et de non-réponse vis-à-vis de ces éléments. À l'opposé, l'état de tolérance provoqué lors d'une désensibilisation relative à un médicament ne perdure pas dans le temps. Cet état de tolérance temporaire permet uniquement aux patients de recevoir le médicament incriminé une fois à la suite du protocole de désensibilisation. Un patient ayant subi une désensibilisation pour un médicament incriminé demeure allergique à ce même médicament, ce qui nécessite une vigilance encore plus accrue lors que viendra le temps de lui réadministrer le médicament en question.

3.4 Documentation et partage de l'information

3.4.1 Stratégie de documentation et partage de l'information

3.4.1.1 Question de recherche

L'objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q9. Quelles sont les meilleures stratégies pour documenter, partager et transmettre des informations concernant les réactions allergiques médicamenteuses entre les différents professionnels de la santé (comme les pharmaciens, médecins et infirmières) et à travers les différents paliers de services (p. ex., les pharmacies privées ou en milieu hospitalier, les cliniques médicales, les soins d'urgence) dans le but d'uniformiser et de rendre accessible l'information au moment opportun, de diminuer les risques d'erreur et de favoriser la qualité et la continuité des soins de façon plus sécuritaire ?

3.4.1.2 Méthodologie

L'INESSS a effectué la recherche d'information scientifique relative à cette question comme il en est fait mention dans la section portant sur la méthodologie. De tous les documents retenus (voir le tableau 1), seules les lignes directrices britanniques proposaient des recommandations pertinentes relatives aux meilleures stratégies de documentation et de partage de l'information. Les recommandations ont donc été extraites afin de répondre à la question de recherche n° 8. Celles-ci ont été traduites et adaptées en fonction des besoins des différents intervenants de première ligne dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant principalement sur des données expérientielles et suivant des consultations avec les parties prenantes (p. ex., le Comité consultatif, le Comité de suivi et le Comité de gouvernance). Les sites de plusieurs ordres professionnels ainsi que celui du MSSS ont également été consultés. Des articles publiés dans les différents médias traditionnels (notamment Le Devoir, La Presse, Radio-Canada) concernant les sujets relatifs à l'informatisation des dossiers médicaux et au Dossier Santé Québec (DSQ) ont également permis de faire la lumière sur les différents enjeux rencontrés. Finalement, des échanges avec le responsable du produit DCI Cristal-Net du CHU de Québec ont permis de clarifier le nouveau mode de saisie d'une allergie, d'une intolérance ou d'un effet indésirable dans le DCI provincial ainsi que les règles qui y sont associées.

3.4.1.3 Résultats

Tableau 15 Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 9

Question de recherche	NCGC 2014	Joint Task Force 2010	Brockow 2015	Demoly 2014	Gomes 2016	Mirakian 2015	Schatz 2006 (révisé en 2011)
9. Documentation de l'information	X						

1. D

3.4.1.3.1 **Données provenant de la littérature**

Lorsqu'un diagnostic d'allergie est établi, il est essentiel de bien documenter et de décrire de manière détaillée la réaction allergique en question dans le dossier médical du patient. Une communication soutenue et sans obstacle entre les différents professionnels de la santé demeure primordiale à la sécurité et à l'atteinte des objectifs thérapeutiques du patient, notamment en ce qui a trait au partage des informations relatives aux allergies médicamenteuses, et ce, à travers tout le continuum de soins. Cependant, dans le milieu complexe des soins de santé qui évolue rapidement au Québec, il semble de plus en plus difficile d'assurer des communications efficaces. Le Québec ne semble pas être seul à faire face à cette problématique puisqu'il a été démontré que les événements indésirables liés à la médication aux États-Unis sont, dans la majorité des cas, en lien direct avec des problèmes de communication entre les différents intervenants [Joint Commission, 2008].

Les lignes directrices britanniques ont tenté de répertorier les systèmes informatiques utilisés et les stratégies de documentation les plus efficaces sur le plan clinique et les plus rentables afin de communiquer des informations en matière d'allergie médicamenteuse à travers tout le système de santé du Royaume-Uni (NHS). Malgré des efforts considérables, les éléments de preuves récoltés n'ont pas permis d'émettre des recommandations particulières sur les différents systèmes et méthodes employés, et les lignes directrices ont plutôt souligné la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine. Les données recueillies ont par contre permis d'établir que la majorité des systèmes électroniques utilisés pour compiler les informations cliniques du patient ne permettent pas de différencier clairement une réaction allergique médicamenteuse d'un effet indésirable (comme une intolérance, une intoxication, une interaction médicamenteuse, etc.).

Les lignes directrices recommandent également de mettre davantage de l'avant le rôle des pharmacies communautaires, puisqu'elles représentent des points de services de première ligne privilégiés pour rejoindre la population et intervenir auprès d'elle. Les dossiers des patients contiennent souvent des informations clés qui pourraient permettre de diminuer les risques, voire même d'empêcher les patients de recevoir des médicaments auxquels ils sont allergiques. Le GPC de NCGC émet également certaines recommandations et suggère : 1) d'utiliser un vocabulaire commun à travers tout le continuum de soins de santé afin de faciliter les échanges; 2) de compiler au dossier du patient certaines informations clés concernant les réactions allergiques médicamenteuses; 3) de s'assurer de remettre aux patients allergiques une lettre l'informant clairement de son allergie en précisant les autres antibiotiques qu'il peut utiliser, au besoin; et 4) de transmettre l'information aux autres professionnels de la santé qui côtoient le patient afin d'actualiser l'information.

3.4.1.3.2 **Données contextuelles et expérientielles**

Les membres du Comité consultatif ont majoritairement adhéré aux recommandations proposées par les lignes directrices britanniques relativement aux stratégies à adopter pour une documentation et un partage de l'information efficaces. Certains aspects ont par contre été adaptés au contexte de soins de santé québécois, reformulés et clarifiés afin d'en faciliter la compréhension.

Il est cependant clair pour l'ensemble des membres consultés que des mesures supplémentaires devront être prises dans l'ensemble du réseau afin d'améliorer la communication entre les différents intervenants concernés (p. ex., les pharmaciens, médecins et infirmières) et à travers les différents paliers de services (comme les pharmacies privées ou en milieu hospitalier, les cliniques médicales ou dentaires privées, les soins d'urgence, etc.). À l'unanimité, les membres ont

également soulevé le besoin d'élaborer un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse standardisé à la grandeur du Québec dans le but d'uniformiser la collecte des données et la nomenclature utilisée, afin de rendre accessible l'information au moment opportun, de diminuer les risques d'erreur et d'assurer la qualité et la continuité des soins de façon plus sécuritaire.

Au Québec, il existe plusieurs types de dossiers électroniques médicaux et plateformes informatiques utilisés pour compiler les différents renseignements cliniques du patient. Il y a cependant une grande disparité de conception entre les différents outils informatiques disponibles, qui se traduit notamment par une variété d'écrans, de noms et de types de champs, de fonctionnalités, de séquences d'actions et d'affichages d'alertes qui diffèrent d'un logiciel et d'un fournisseur à l'autre. Cette disparité représente un enjeu majeur quant à la standardisation de l'information en lien avec les allergies médicamenteuses et entraîne une documentation sous-optimale. De plus, bien que la plupart des cliniques médicales ou établissements de santé au Québec aient entamé le virage vers l'informatisation des dossiers médicaux, certains utilisent encore une combinaison de dossiers électroniques et papiers puisque ces derniers permettraient d'inclure plus de notes et d'informations cliniques. Les renseignements qui y figurent sont cependant colligés de manière non uniforme, la nomenclature utilisée notamment en ce qui concerne les allergies médicamenteuses n'est pas consensuelle et les étiquettes pour signaler une alerte d'allergie varient d'une place à l'autre et sont souvent faites maison, ce qui complexifie davantage le processus de documentation et le partage de l'information.

Dossier pharmacologique informatisé

La plupart des dossiers pharmacologiques informatisés utilisés en pratique communautaire (comme RxPro^{MD}, exclusif au Groupe Jean Coutu, et Assyst Rx^{MD}, dont use notamment le groupe Pharmaprix), en pratique hospitalière (p. ex., GesPharRx^{MD}, employé dans les établissements de santé), ou tout autre logiciel de soins de santé (tel RxVigilance®) exploité dans divers milieux de soins permettent généralement la saisie du nom du médicament ou d'un regroupement significatif de médicaments auxquels le patient est allergique, ainsi que l'affichage d'une alerte pertinente, lorsque la nouvelle ordonnance d'un produit à risque d'allergie ou d'intolérance est saisie. La documentation des allergies médicamenteuses comporte plusieurs limites non négligeables. Par exemple, la détection est souvent liée à l'ordonnance et non pas à la mise à jour du statut allergique. Ainsi, l'ajout d'une allergie à la pénicilline, par exemple, ne s'accompagne pas d'une vérification de l'absence d'allergie à des médicaments actifs déjà saisis; les champs permettant d'ajouter une note clinique ou d'expliquer avec plus de précision le type de réactions allergiques rapportées sont souvent restreints et parfois même absents de certains logiciels; la documentation des intolérances est possible, mais parfois source de confusion puisque dans certains cas, les intolérances sont désignées sous le terme « allergie ». Il s'avère donc souvent difficile, au sein des logiciels, de faire la différence entre ces deux types de réactions [Tremblay *et al.*, 2010].

Dossier médical électronique (DMÉ)

Un dossier médical électronique (DMÉ) est un dossier médical informatique tenu par les cliniciens pour chacun de leurs patients. Il contient des renseignements détaillés, tels que les données démographiques, les antécédents médicaux et pharmacologiques, ainsi que l'information diagnostique comme les résultats de laboratoire et d'imagerie. Le DMÉ se trouve généralement dans les bureaux de médecins ou les cliniques médicales (p. ex., les cliniques privées, les GMF et les UMF) et est souvent intégré à d'autres logiciels servant à gérer certaines fonctions, notamment

la facturation et la gestion des rendez-vous. La transition des dossiers papiers aux DMÉ est maintenant reconnue comme partie intégrante de l'évolution de la prestation de soins en médecine familiale et depuis les dix dernières années, l'utilisation des DMÉ est de plus en plus populaire au Canada. Cependant, selon un sondage pancanadien réalisé auprès de 10 000 médecins, le Québec accuserait un léger retard comparativement aux autres provinces voisines, notamment l'Alberta, l'Ontario et la Colombie-Britannique¹⁴, et ce, malgré les efforts du MSSS avec le lancement en 2012 du Programme québécois d'adoption du dossier médical électronique (PQADME)¹⁵.

Dossier clinique informatisé (DCI) provincial (Cristal-Net)

Le dossier clinique informatisé (DCI) est un dossier patient informatisé, tenu par un établissement de santé. Pendant des années, le ministre de la Santé a tenu à laisser aux établissements et aux cliniques médicales une certaine latitude quant au choix des plateformes. Il a donc autorisé le développement simultané de plusieurs logiciels différents dans le but de respecter les caractéristiques régionales particulières de chacun. Le gouvernement Couillard a finalement décidé en 2015 qu'une seule solution informatique, le Cristal-Net, serait déployée dans l'ensemble du territoire québécois pour la mise en œuvre des dossiers cliniques informatisés. Le choix de ramener les DCI et les DME sous l'égide ministérielle limitera certainement le développement en parallèle des différents systèmes, logiciels et autres plateformes et permettra une meilleure gestion de l'information. Le DCI Cristal-Net est déjà utilisé par certains établissements, dont le Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale et certains Centres intégrés de santé et de services sociaux (CISSS). Il est implanté progressivement dans l'ensemble des 34 établissements de la province depuis 2016 en commençant par ceux qui ne disposent pas encore d'une solution de DCI. Les établissements qui ont opté pour une autre solution (cinq logiciels différents sont actuellement en usage au Québec) devront établir une stratégie de transition le plus rapidement possible afin de se conformer à cette directive. Le DCI provincial permettra de colliger des données cliniques structurées et interopérables, c'est-à-dire pouvant alimenter d'autres systèmes informatiques (p. ex., les logiciels de pharmacie) et éventuellement, le Dossier Santé Québec (DSQ).

La centralisation des données critiques à la sécurité des patients en un seul et même endroit et le partage de cette information viendront réduire les erreurs liées au bris de communication et pourront éviter également au patient de devoir répéter les mêmes informations à plusieurs intervenants. Les éléments réactionnels seront ainsi basculés dans les données communes patients, c'est-à-dire des données qui sont liés au patient (comme les antécédents médicaux, les allergies, etc.) et non à l'épisode de soins. Ainsi, les données relatives aux éléments réactionnels pourront être saisies à un seul endroit et de façon structurée, dans un format dynamique et non statique. Les données demeureront donc présentes au dossier du patient d'une visite à l'autre et pourront être modifiées ou bonifiées dans le temps. L'équipe de programmeurs informatiques attachée au DCI provincial a travaillé de concert avec des Tables provinciales interprofessionnelles formées de pharmaciens, d'infirmières, de diététistes, de médecins et d'allergologues afin d'élaborer un module « allergies ». Un guide d'utilisation publié par l'équipe informatique du CHU de Québec, en octobre 2016, a permis de cibler certains éléments qui ont été pris en considération dans l'élaboration du module « allergies » afin de répondre le mieux possible aux besoins des cliniciens en établissement.

¹⁴ Selon un sondage effectué par l'Association canadienne de protection médicale (ACPM), en 2009.

¹⁵ Le Programme québécois d'adoption du dossier médical électronique (PQADME), en vigueur depuis le 15 novembre 2012, est un programme incitatif à l'intention des médecins œuvrant en première ligne. Il a été mis sur pied par le MSSS en collaboration avec la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ). Il vise à soutenir l'acquisition et l'implantation du DMÉ dans les cliniques médicales [FMOQ, 2014].

Dossier Santé Québec

Le déploiement du DCI Cristal-Net à la grandeur du Québec conduira donc à l'achèvement du DSQ, cette banque de données qui permettra aux médecins et aux autres professionnels de la santé d'avoir accès partout dans la province à des renseignements médicaux importants relatifs à leurs patients. Contrairement au DCI et au DMÉ, le DSQ n'est PAS un dossier médical complet. Il ne remplace ni les DCI, ni les DMÉ, ni le dossier papier. Le DSQ est plutôt un nouvel outil qui sera mis à la disposition des professionnels de la santé et qui permettra de compiler certaines informations cliniques pertinentes et de les rendre accessibles électroniquement à l'ensemble du réseau, quel que soit le lieu sur le territoire québécois où les patients reçoivent des soins de santé.

Le projet de loi n° 59 – *Loi concernant le partage de certains renseignements de santé* – prévoit la collecte et le partage par le DSQ des renseignements relatifs aux six domaines cliniques suivants : 1) les médicaments obtenus en pharmacie au Québec; 2) les résultats des analyses de laboratoire effectuées au Québec; 3) les résultats des examens d'imagerie médicale (radiographie, tomodensitométrie, IRM, etc.) effectués au Québec; 4) les vaccins reçus au Québec; 5) le sommaire rédigé par le médecin traitant après une hospitalisation au Québec; et 6) les allergies et les intolérances¹⁶.

L'implantation du DSQ constitue la pièce maîtresse de l'informatisation du réseau québécois de la santé et la totalité des parties prenantes et des experts consultés au cours de ce projet ont soulevé à l'unanimité la nécessité de centraliser l'information propre aux allergies médicamenteuses dans le DSQ. Par ailleurs, plus l'information sera complète et bien documentée, plus il sera possible pour les différents professionnels d'assurer une prise en charge optimale du patient.

Dans cette optique, il faudra cependant être prudent dans la façon dont l'information sera documentée au DSQ quant aux allergies médicamenteuses. Par exemple, selon les membres du Comité consultatif, des distinctions devront être faites entre une intolérance, une allergie soupçonnée et une allergie confirmée. Sachant qu'il est très difficile d'imputer une allergie de façon formelle à un médicament et que chaque nouvelle allergie vient compliquer les choix de traitement, ces précisions sont essentielles. Il faut éviter de priver un patient en situation critique d'un médicament de premier recours lié à sa condition médicale.

Le DSQ est très attendu par l'ensemble des professionnels œuvrant dans le réseau de santé québécois. Cet outil de travail facilitera la collaboration interprofessionnelle en créant une véritable plateforme d'échange nécessaire au suivi et à la prise en charge de la santé des Québécois. La population du Québec tirera des bénéfices certains de cette mise en œuvre : le réseau de la santé gagnera en efficacité, les patients seront mieux protégés et les professionnels, enfin outillés. Cette volonté commune du gouvernement est partagée par l'INESSS. Cependant, pour que les différents professionnels puissent exercer adéquatement leur travail de surveillance et de prise en charge des allergies médicamenteuses, ils doivent rapidement avoir accès aux renseignements contenus dans les différents domaines du DSQ.

Selon les membres du Comité consultatif et du Comité de suivi, le MSSS devrait se doter rapidement d'un outil efficace pour documenter et partager les informations relatives aux allergies médicamenteuses à travers tout le continuum de soins, en accordant la priorité au domaine « allergies et intolérances » dans le DSQ. Il est urgent de trouver, et ce, peu importe le logiciel de soins utilisé (DCI, DME ou pharmacie), une manière uniforme de documenter les allergies

¹⁶ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Qu'est-ce que le DSQ? Le cadre légal [site Web]. Disponible à : http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/professionnels/Qu-est-ce-que-le-DSQ/index.php?Le_cadre_legal.

médicamenteuses. Malheureusement, après des échanges avec certains acteurs importants du MSSS concernés par la mise en œuvre du DSQ, le domaine « allergies et intolérances » est encore bien loin dans la liste des priorités, en raison des nombreux retards accumulés en matière d'informatisation des dossiers médicaux.

Autres outils de documentation

Dans les milieux cliniques, le cardex est souvent considéré comme un outil de planification des soins infirmiers. Il est généralement utilisé pour permettre une vision rapide et concise du profil du patient ainsi que des soins et traitements à lui donner. À cet effet, il renferme notamment des données relatives aux allergies, à l'alimentation et aux activités de la vie quotidienne. Toutefois, ce type d'outil, mis à jour continuellement selon l'évolution de la situation de santé du patient et les modifications thérapeutiques, est généralement détruit quand le patient a congé de l'hôpital, même s'il contient des informations pertinentes. Des données évolutives importantes sont ainsi perdues, en ce qui a trait à l'état de santé du patient et aux interventions infirmières, alors que cette information devrait être consignée au dossier du patient. Pour cette raison, le cardex devrait être employé uniquement comme outil temporaire de documentation de soins infirmiers [OIIQ, 2002], d'autant plus qu'il n'est généralement pas consulté par les médecins, les pharmaciens ou d'autres professionnels appelés à administrer des médicaments ou d'autres substances comme les inhalothérapeutes. La feuille d'administration des médicaments (FADM) fournie par la pharmacie est un autre outil auquel le personnel infirmier a largement recours sur le terrain et consiste en le lieu où sont généralement répertoriées les allergies.

3.4.2 Formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse

3.4.2.1 Question de recherche

L'objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q10. Quels sont les éléments importants qui devraient se retrouver dans un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse afin de standardiser les processus de documentation et de partage de l'information entourant ce type de réaction dans l'ensemble du réseau de santé québécois ?

3.4.2.2 Méthodologie

L'INESSS a d'abord extrait les éléments importants à inclure dans un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse à partir des recommandations pertinentes relatives à l'évaluation, à l'anamnèse et à la démarche diagnostique provenant de la question de recherche 3.1.2.

Une recherche dans les sites Web des ordres ou associations professionnelles (allergologues-immunologues, personnel infirmier, pharmaciens, médecins omnipraticiens) ainsi que dans les sites de plusieurs agences réglementaires a également été effectuée afin de répertorier des formulaires de déclaration déjà existants.

Une version préliminaire du formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse a été élaborée, en fonction des différents critères les plus fréquemment utilisés à travers les 32 algorithmes répertoriés par les lignes directrices britanniques (voir le tableau I4 de l'annexe I), et s'inspire des documents suivants :

- le formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance (Santé Canada);
- le formulaire ESPRI de déclaration des manifestations cliniques après vaccination (MSSS).

Les membres du Comité consultatif ont participé à plusieurs discussions et exercices en présentiel et par courriel afin de commenter, de modifier et de bonifier les différentes informations et sections du formulaire proposé en fonction de leur expérience clinique. Ces échanges ont également permis d'adapter le formulaire selon les besoins des intervenants de première ligne et en fonction du contexte de soins de santé québécois.

3.4.2.2.1 Consultation publique et sondage en ligne (Survey Monkey®)

Dans le but de susciter une consultation à large échelle auprès des différents professionnels de la santé à travers l'ensemble du réseau de santé québécois, l'INESSS a sollicité la collaboration de tous ceux et celles intéressés par le sujet, par l'entremise d'un projet pilote. Une version non officielle du formulaire travaillée avec les membres du Comité consultatif ainsi qu'un guide d'utilisation contenant des directives a été déposé sur le site Web de l'INESSS afin d'en évaluer la pertinence, la convivialité, la polyvalence et le contenu. Cette consultation a également permis de mieux cerner les besoins dans l'ensemble du réseau et de déterminer les enjeux d'utilisation et d'opérationnalisation d'un tel formulaire.

À cette fin, un sondage en ligne (Survey Monkey®) a été soumis aux utilisateurs potentiels. Le sondage, présenté à l'annexe K, a été conçu par les membres de l'équipe de projet de l'INESSS et mis à l'essai auprès des plusieurs professionnels scientifiques de l'INESSS avant sa mise en ligne officielle.

Les participants étaient invités à lire attentivement les directives et le formulaire proposé par l'INESSS, à tester le formulaire dans leur pratique lors de consultations auprès de patients aux prises avec une allergie médicamenteuse et à remplir le sondage en ligne qui accompagnait les documents de consultation.

Les groupes de professionnels ciblés par le sondage étaient : les médecins omnipraticiens, les pharmaciens d'établissement et communautaires, les infirmières, les dentistes, les résidents en médecine et en pharmacie, les urgentologues, les dermatologues, les microbiologistes-infectiologues, les allergologues et les autres médecins spécialistes provenant des différents milieux de pratique.

Les participants ont été sollicités du 1^{er} août au 16 septembre 2016 au moyen d'un courriel envoyé aux différents ordres, associations et réseaux professionnels. Ainsi, plusieurs associations et ordres professionnels ont collaboré à faire suivre le sondage à leurs membres respectifs, soit par un courriel adressé à l'ensemble du groupe ou dans une infolettre. Une invitation à participer au sondage a également été publiée dans les infolettres de l'INESSS (INESSS Express et Le point sur...) et dans les médias sociaux (Facebook et Twitter®).

Des échanges avec une représentante de l'association des gestionnaires de l'information de la santé du Québec (AGISQ), le Comité de suivi, le Comité de gouvernance et la direction générale des technologies et de l'information (DGTI) du MSSS ont également eu lieu de manière plus particulière afin d'obtenir le point de vue des personnes consultées sur les besoins sur le terrain et les enjeux d'utilisation et de mise en œuvre d'un tel formulaire.

Une fois la période de consultation terminée, l'équipe de projet a procédé à la compilation et à l'analyse des commentaires obtenus dans un souci d'amélioration. Les commentaires et suggestions ont été présentés aux membres du Comité consultatif afin d'élaborer une version finale du formulaire de déclaration d'allergie médicamenteuse.

3.4.2.2.2 Implantation du formulaire et mise en œuvre

La consultation publique a permis à l'INESSS de mieux comprendre les pratiques actuelles reliées à la documentation des allergies médicamenteuses, de mieux cerner les besoins dans l'ensemble du réseau et de déterminer les enjeux d'utilisation et de mise en œuvre d'un tel formulaire. Suivant cette consultation, certaines initiatives ont été menées par différents groupes de travail à travers le Québec. Les directions cliniques en matière de qualité et de développement de la pratique du CIUSSS de l'Estrie-CHUS ont, par exemple, mandaté un groupe de travail interprofessionnel composé de représentants de la Direction des professionnels (pharmacie et archives) afin de prendre connaissance du dossier, d'y porter un regard critique, de soulever des enjeux relatifs au déploiement d'un tel formulaire ainsi que de suggérer certains points à prendre en considération lors de sa mise en œuvre et de son implantation. Les commentaires reçus du président de l'Association des allergologues et immunologues du Québec (AAIQ) ont également été tenus en compte.

L'INESSS a abordé les différents enjeux d'opérationnalisation et d'implantation d'un tel formulaire à la grandeur du Québec avec plusieurs parties prenantes. Les membres du Comité de suivi ont été consultés afin de mieux comprendre les limites des différentes plateformes et logiciels informatiques actuellement utilisés dans l'ensemble du réseau pour documenter des réactions allergiques médicamenteuses. Des discussions avec d'autres personnes clés, dont le Comité de gouvernance, l'équipe informatique clinique du CHU de Québec et la DGTI du MSSS, ont également permis de soulever plusieurs points importants à considérer dans une perspective éventuelle d'un futur arrimage du formulaire avec le domaine « allergies et intolérances » du DCI provincial et ultimement, du DSQ.

Des discussions avec deux fournisseurs de DMÉ ont également permis de s'assurer de leur collaboration puisqu'ils se sont montrés très ouverts à intégrer le formulaire dans leur offre de DMÉ par l'entremise d'une fenêtre surgissante par exemple. Ils ont même proposé d'en faire la promotion par l'entremise de l'infolettre aux utilisateurs.

Une autre fenêtre de visibilité envisageable dans le contexte québécois est le programme Vigilance Santé, logiciel fournissant de l'information sur les médicaments et la santé pour les cliniciens et leurs patients. Cet outil est utilisé dans la majorité des DMÉ et des pharmacies au Québec et les gens contactés se sont eux aussi montrés très ouverts à une collaboration pour rendre accessible le formulaire de l'INESSS.

À la suite de nombreux échanges avec certains membres du Comité provincial de normalisation et dans le but de favoriser l'utilisation et l'implantation du formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse dans l'ensemble des établissements de santé du Québec, l'INESSS a soumis le formulaire au Comité de normalisation des formulaires du dossier de l'utilisateur (CFNDU) du réseau de la santé et des services sociaux en novembre 2016 (voir l'annexe L). Le CFNDU regroupe des représentants du MSSS, de différentes associations (comme l'Association des conseils des médecins, dentistes et pharmaciens du Québec, l'Association québécoise des archivistes médicales, l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec) et fédérations (entre autres la Fédération des médecins spécialistes du Québec et la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec). Il a pour mandat de normaliser le contenu des formulaires de dossier de l'utilisateur dans les établissements du réseau de la santé et des services sociaux et de s'assurer que les formulaires normalisés tiennent compte des aspects légaux, économiques et des obligations à l'égard de l'évaluation des actes professionnels.

Le DCI provincial (Cristal-Net) serait en fait un excellent levier pour l'implantation du formulaire normalisé conçu par l'INESSS. Puisque l'ajustement informatique est possible, les développeurs du DCI Cristal-Net pourraient modifier certains éléments du module « allergies » en fonction du formulaire normalisé de l'INESSS suivant une demande du MSSS par l'intermédiaire de tables provinciales interprofessionnelles ou de la table relative à la transformation des formulaires. Ainsi, avec la collaboration du MSSS, le module « allergies » dans le DCI provincial Cristal-Net pourrait subir certaines modifications (p.ex., l'ajout de certains champs complémentaires ou certains ajustements dans les menus déroulants) afin de refléter davantage les travaux de l'INESSS et d'harmoniser la terminologie.

3.4.2.3 Résultats

3.4.2.3.1 Aperçu des commentaires reçus lors des consultations

Résultats généraux et sociodémographiques

Compte tenu de la période estivale pendant laquelle la consultation s'est déroulée, le taux de participation obtenu était plus qu'acceptable. Au total, 86 participants ont répondu au sondage, dont 44 % (38 / 86) ont rempli entièrement le questionnaire. La majorité des répondants étaient des médecins spécialistes (37 %; 14 / 38), notamment des allergologues, des urgentologues et des dermatologues, des pharmaciens (34 %; 13 / 38) et des infirmières (13 %; 4 / 38). Plus de 70 % (30 / 38) des participants exerçaient dans un établissement de soins de santé (hôpital, CISSS / CIUSSS), et ce, majoritairement dans les grands centres, avec un taux de représentation de près de 35 % (13 / 37) dans la région de la Capitale-Nationale et de 27 % (10 / 37) à Montréal. Des régions plus éloignées telles que les Laurentides, la Chaudière-Appalaches, la Mauricie, la Gaspésie-Îles-de-La-Madeleine, l'Estrie, Lanaudière, la Côte-Nord et le Saguenay-Lac-Saint-Jean ont également été représentées.

La consultation publique avait plusieurs objectifs et a permis de répondre à certaines questions, notamment sur la pratique actuelle, les besoins sur le terrain, le contenu, l'utilité et la convivialité du formulaire ainsi que des enjeux d'appropriation et d'utilisation envisagés par les différents professionnels consultés. Plusieurs indicateurs intéressants sont ressortis de cette consultation.

Pratique actuelle et besoins sur le terrain

À la lumière des données recueillies, il est clair qu'il y a sur le terrain un besoin imminent d'uniformiser la façon de documenter les allergies médicamenteuses. À 53 % (23 / 43), les participants ont mentionné que le formulaire répondait de manière satisfaisante aux besoins de leur milieu.

Aucun formulaire n'est actuellement utilisé dans le milieu de travail de la majorité des répondants (75 %; 64 / 86) en ce qui concerne la déclaration d'allergie médicamenteuse. Bien qu'encore rudimentaires, certains DCI (p. ex. : Ariane) ou DMÉ ont par contre prévu un onglet pour consigner certaines informations en lien avec les allergies (alimentaires et médicamenteuses). Dans les autres installations, les informations sont généralement consignées directement au dossier du patient ou dans le cardex infirmier.

Contenu, utilité et convivialité du formulaire

Dans l'ensemble, la majorité des participants se disent de « très satisfaits » à « satisfaits » de la convivialité, de la clarté, de l'utilité et de l'applicabilité des différentes sections du formulaire. En

général, les participants ont trouvé le formulaire pratique puisqu'il permettrait de produire une déclaration complète et bien documentée en plus de guider les professionnels dans leurs processus cliniques en les aidant à mieux cibler les véritables allergies. Le formulaire a également été jugé utile afin de faciliter le transfert d'information entre les différents intervenants concernés et à travers les différents paliers de services et finalement, pour uniformiser les informations à documenter.

Bien que selon la majorité des répondants, le formulaire soit simple et convivial, certains participants ont fait part de quelques éléments à modifier, notamment en ce qui a trait à la longueur du questionnaire. L'équipe de projet a analysé tous les commentaires, qui ont ensuite été présentés aux membres du Comité consultatif et certains ont été abordés et pris en considération afin d'en simplifier la forme et le contenu. La section reliée aux critères de priorisation et celle réservée aux allergologues ont été éliminées. Selon les commentaires recueillis, ces deux sections semblaient alourdir la procédure et représentaient un enjeu majeur au déploiement du formulaire en raison, notamment, du faible nombre d'allergologues dans la province et du nouveau guichet d'accès unique qui réunira toutes les spécialités médicales et qui sera mis en place prochainement, au Québec.

Appropriation et enjeux d'utilisation du formulaire

Lorsqu'une consultation en allergie est demandée, plus de 80 % (32 / 39) des répondants croient qu'il serait pertinent de transmettre le formulaire dûment rempli en immunologie-allergie en même temps que la demande de consultation. À l'unanimité, les participants ont souhaité que la majorité des informations contenues dans le formulaire soient versées au DSQ, avec le statut de l'allergie (87 %; 34 / 39) en tête de liste, suivi par le nom du ou des médicaments soupçonnés (85 %; 33 / 39), le diagnostic confirmé par l'allergologue, le cas échéant (82 %; 32 / 39) et le délai entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes observés (59 %; 23 / 39). Selon les données recueillies, les meilleurs endroits pour héberger le formulaire outre le DSQ seraient les DME à plus de 70 % (28 / 39), l'intranet des établissements (69 %; 27 / 39) et les DCI (59 %; 23 / 39). Plus de 60 % (24 / 39) des répondants ont également souhaité avoir accès au formulaire directement sur le site Web de l'INESSS et près de la moitié (20 / 39) aimerait en plus avoir une version papier à portée de main.

Selon plusieurs répondants, des enjeux sont également à prévoir en lien avec les différents modules et plateformes électroniques de pharmacie actuellement déployés dans les établissements de soins de santé. Il faudra donc prévoir un moyen d'interfacer et de rendre compatible le formulaire avec les différents systèmes existants (DSQ, DCI, logiciel de pharmacie, etc.) afin d'assurer une uniformisation de l'utilisation de l'information et de veiller à ce qu'elle soit disponible au bon endroit, au bon moment. Pour faciliter la mise en application du formulaire, un plan de formation serait également à prévoir afin de mieux outiller les professionnels. Celui-ci inclurait, entre autres, le moment propice pour utiliser le formulaire, ses destinataires, une fois que celui-ci est rempli, les champs où inscrire l'information, etc.

Les établissements devront également fournir un effort supplémentaire en intégrant le formulaire dans leur logiciel GDF (gestion des formulaires). Le GDF est un logiciel où se trouve l'ensemble des formulaires du dossier d'un patient et qui en permet l'impression avec l'identification complète de l'utilisateur. Cette application génère quatre codes à barres qui diminuent grandement le temps d'indexation lors de la numérisation. L'application est configurée par poste de travail et elle permet la création de valises de formulaires personnalisées par unité, par service ou par intervenant. La mise à jour des formulaires s'effectue de manière centralisée, ce qui garantit la

disponibilité de la version la plus récente. Cette étape sera donc essentielle pour que les codes-barres du patient figurent sur le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction allergique afin qu'ultimement, le document soit archivé dans le bon dossier et au bon endroit dans le dossier du patient.

3.4.2.3.2 Implantation du formulaire et mise en œuvre

Les formulaires normalisés sont des instruments essentiels, compte tenu de l'évolution du dossier clinique de l'utilisateur, et ils demeurent une référence pour les établissements de santé au Québec afin de renforcer la standardisation des pratiques. La conception de ce type de formulaires doit prendre en compte les différents cadres normatifs en vigueur dans le réseau, de même que les obligations fixées par les différents ordres professionnels.

Après que la normalisation du formulaire, des autorisations seront nécessaires relativement à l'utilisation du formulaire créé par l'INESSS dans des solutions informatiques afin de rendre l'emploi de l'outil dynamique, compatible et exploitable par les différents logiciels de soins disponibles au Québec (p. ex., les DCI et DME et les logiciels de pharmacie). Selon la présidente du Comité de normalisation, cette étape ne constituerait cependant pas un frein à sa reproduction, en tout ou en partie. En effet, tous les formulaires qui seront utilisés dans le DSQ seront désormais des formulaires normalisés, que ce soit par l'équipe du DSQ ou le Comité de normalisation. La normalisation des formulaires deviendra donc d'ici peu obligatoire avec la mise en place du DCI Cristal-Net, au Québec.

La normalisation d'un formulaire, quel qu'il soit, présente de grands avantages en ce qui concerne la standardisation des pratiques cliniques dans l'ensemble des établissements et pour l'ensemble des professionnels. Une fois que le formulaire sera normalisé, il sera cependant impossible de le personnaliser. Les différents professionnels devront donc utiliser des documents qui ne regroupent pas toujours les particularités propres à leurs établissements. Selon la présidente du Comité de normalisation, tous les CISSS et CIUSSS de la province travaillent actuellement à la normalisation des formulaires au sein de leurs établissements. La pratique de normalisation s'établit donc de plus en plus, au Québec.

Une bonne utilisation du formulaire normalisé devra obligatoirement passer par la collaboration des différents fournisseurs de logiciels de soins de santé. Ces derniers devront rendre l'information contenue dans le « formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » proposé par l'INESSS exploitable par leurs logiciels sous forme de données numérisées / indexées afin de rendre l'information accessible à même leur plateforme à l'ensemble des professionnels au sein d'un même établissement. Les gestionnaires d'établissements de soins de santé, de cliniques médicales ou les propriétaires de pharmacie devront eux aussi participer en favorisant l'utilisation du formulaire normalisé dans leurs établissements en implantant des règles claires et bien établies afin que les responsabilités associées à l'utilisation du formulaire normalisé soient bien comprises. Une bonne utilisation du formulaire devra également s'accompagner d'une formation adéquate. Les ordres, fédérations et associations professionnels devront donc être mis à contribution pour élaborer ce type de formation. Les universités pourraient également jouer un rôle important en encourageant les enseignants responsables des cours portant sur les allergies médicamenteuses dans les facultés de médecine, de pharmacie, de soins infirmiers et de médecine dentaire à intégrer dans leur plan de cours les outils d'aide à la pratique conçus par l'INESSS. Cet effort supplémentaire permettrait en plus le recours à des documents de référence concis dans le domaine des allergies médicamenteuses et favoriserait l'utilisation d'un langage commun, peu importe le professionnel.

Selon les normes d’Agrément Canada publiées en 2015 [Agrément Canada, 2015], l’information pertinente quant aux soins fournis à l’usager doit être communiquée de façon efficace aux différents points de transition des soins, que ce soit en ce qui a trait aux soins de courte durée, de longue durée ou encore aux soins à domicile (p. ex., admission, transfert des soins, transfert et congé). Ces informations doivent contenir des renseignements sur le patient, mais également celles relatives aux allergies médicamenteuses, aux diagnostics et aux résultats d’examens. Agrément Canada recommande également d’utiliser des outils de consignation de l’information tels que des listes de vérification ou des formulaires afin de standardiser le transfert d’information aux points de transition et de favoriser une communication efficace. Selon Agrément Canada, les dossiers médicaux électroniques sont utiles, mais ils ne remplacent pas les outils et stratégies de communication efficace. De plus, la norme 9 du programme Qmentum d’Agrément Canada, mentionne que : « L’organisme conserve de l’information à jour et facilement accessible sur les clients » et précise que cela inclut les allergies aux médicaments. Une diffusion systématisée d’information pertinente sur les médicaments et les allergies est également requise dans le volet « Gestion des médicaments » du même programme [Agrément Canada, 2013].

3.5 Critères d’orientation vers les services spécialisés

3.5.1 Question de recherche

L’objectif de cette section est de répondre à la question de recherche suivante :

Q11. Quels sont les critères d’orientation et (ou) de priorisation vers les services spécialisés en immunologie-allergie applicables au Québec?

3.5.2 Méthodologie

L’INESSS a effectué la recherche d’information scientifique relative à la question 11 comme le décrit la section portant sur la méthodologie. Il a examiné la question à partir des recommandations et de la preuve en soutien du GPC britannique et des six autres consensus d’experts retenus (voir le tableau 1). Puisque les GPC et les publications sur les conférences de consensus repérés étaient de qualité satisfaisante, les recommandations pertinentes relatives au processus et aux critères d’orientation vers les services spécialisés ont été extraites et adaptées en fonction des besoins des différents intervenants de première ligne.

Les membres du Comité consultatif ont également participé à des discussions en présentiel et à des exercices de travail par courriel afin de compléter et de bonifier les recommandations et les critères d’orientation / de priorisation proposés selon leur expérience clinique. Cet exercice a également permis d’adapter les recommandations selon la réalité du contexte de soins de santé en matière d’accessibilité des services spécialisés en allergie, au Québec. Les publications officielles du MSSS et le cadre de référence sur *l’Accès priorisé aux services spécialisés (APSS)*¹⁷ ont également été consultés afin d’obtenir plus de renseignements sur la mise en place d’un guichet d’accès qui réunira plusieurs médecins spécialistes et qui sera mis sur pied au Québec prochainement dans le but de faciliter l’accès à des soins particuliers et de réduire le temps d’attente¹⁸.

¹⁷ L’APSS (accès priorisé aux services spécialisés) est défini par le MSSS comme étant un ensemble de stratégies et de mécanismes permettant un accès aux services spécialisés dans le délai correspondant à la condition clinique du patient. L’APSS comporte deux grands chapitres, soit le déploiement de formulaires harmonisés à l’échelle provinciale et le déploiement des mécanismes d’accès, dont la mise en place d’un centre de répartition des demandes de services (CRDS).

¹⁸ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Cadre de référence. Accès priorisé aux services spécialisés (APSS) – Consultations spécialisées et services diagnostiques. Québec, Qc : MSSS; 2015. 19 p.

Tableau 16 Résumé des thèmes couverts dans les sept documents retenus en lien avec la question de recherche n° 11

QUESTION DE RECHERCHE	NCGC 2014	SCHATZ 2006 (RÉVISÉ EN 2011)	BROCKOW 2015	DEMOLY 2014	GOMES 2016	MIRAKIAN 2015	JOINT TASK FORCE 2010
11. Critères d'orientation	X	X				X	

3.5.3 Résultats

3.5.3.1 Données provenant de la littérature

Selon les lignes directrices britanniques [NCGC, 2014] et américaines [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010], tout patient ayant eu une réaction allergique immédiate anaphylactique, soupçonnée ou une réaction allergique retardée, sévères telles que le syndrome de DRESS, le SJS / TEN et l'AGEP doivent être orientés vers les services spécialisés afin que la cause de la réaction soit déterminée, le potentiel de réactivité croisée avec d'autres classes de médicaments, évalué et qu'un plan de prise en charge subséquente du patient soit établi. Les lignes directrices recommandent également d'acheminer certaines populations de patients plus à risque ou qui présentent des allergies médicamenteuses multiples vers les services d'immunoallergologie.

3.5.3.2 Données contextuelles et expérientielles

Les membres du Comité consultatif ont adhéré majoritairement aux critères de complexité proposés par les lignes directrices consultées afin de justifier l'orientation d'un patient vers les services spécialisés. Certains aspects ont par contre été reformulés et clarifiés afin d'en faciliter la compréhension. Selon les membres du Comité consultatif, tous les patients qui ont des antécédents d'allergie aux BL pourraient bénéficier d'une évaluation en allergie. Cependant, au Québec, le problème d'accessibilité à des allergologues demeure surtout dans les régions les plus éloignées. En effet, un peu plus de 65 allergologues exercent actuellement, au Québec, majoritairement dans les grands centres comme Montréal, Québec et Gatineau. L'attente pour voir un allergologue est donc souvent très longue, principalement en région plus éloignée où certains patients peuvent attendre plusieurs années.

Dans la foulée des mesures de reconfiguration du système de santé dans l'ensemble du réseau, le ministre Gaétan Barrette annonçait récemment l'implantation d'un guichet d'accès unique servant de point de chute des nouvelles demandes de services, dont les services en immunoallergologie, afin d'assurer l'accès aux soins et services spécialisés dans des délais médicalement acceptables. En attendant l'arrivée de ces guichets d'accès, il est cependant essentiel d'établir des critères de priorisation afin de cibler les cas les plus urgents. Dans les situations où l'accessibilité à un allergologue est plus difficile, le Comité consultatif a donc proposé sept critères de priorisation, présentés à la section des recommandations, à la fin du présent document. Un arrimage avec les critères de priorisation qui seront élaborés dans le cadre du guichet d'accès unique devra être fait au moment opportun et les critères élaborés dans le cadre de ce projet et spécialement conçus pour la première ligne devront être revus et mis à jour, au besoin.

DISCUSSION

Les obstacles au diagnostic et à une prise en charge optimale des allergies médicamenteuses sont nombreux et comprennent, entre autres, l'utilisation d'une terminologie non consensuelle, le manque de temps des médecins, le surdiagnostic et le surétiquetage des patients, l'indisponibilité des explorations allergologiques en ambulatoire et le manque de communication entre omnipraticiens et allergologues en raison majoritairement d'une accessibilité restreinte quant aux services spécialisés. Les problèmes d'hétérogénéité reliés aux différents logiciels de soins de santé utilisés au Québec sont également responsables d'une documentation et d'un partage de l'information sous-optimal à travers tout le continuum de soins. L'insuffisance de la formation en allergologie médicamenteuse au cours des études médicales est également un aspect qui pourrait grandement influencer la conduite des médecins vis-à-vis de cette problématique.

Place primordiale de l'interrogatoire clinique

L'interrogatoire du patient constitue une étape essentielle au diagnostic d'une allergie médicamenteuse. L'anamnèse devrait comprendre à tout le moins la chronologie de la réaction, sa description et l'évaluation de l'imputabilité du médicament. Pourtant, bien qu'essentiel, cet interrogatoire est souvent peu détaillé par les médecins. À titre d'exemple, l'analyse des dossiers de l'Association canadienne de la protection médicale (ACPM), en 2016 [ACPM, 2016], a révélé que la plupart des ordonnances inappropriées résultaient d'une évaluation incomplète du patient. Le plus souvent, une antibiothérapie avait été prescrite en l'absence d'une anamnèse précise ou d'un examen physique. Dans les dossiers où l'anamnèse était incomplète, les patients n'avaient pas été questionnés, la plupart du temps, au sujet de leurs allergies et ces informations n'avaient pas été vérifiées dans le dossier médical. Selon une étude effectuée par un groupe français, le caractère chronophage (qui nécessite beaucoup de temps) de la réalisation d'un interrogatoire minutieux et le manque de temps serait considéré par plusieurs médecins comme étant un frein au diagnostic des allergies médicamenteuses [Ouazana *et al.*, 2015]. Pour s'affranchir de cette contrainte, les auteurs recommandent une exploration de ces allergies au cours d'une consultation consacrée. Selon eux, cela permettrait de prendre le temps d'expliquer au patient ce qu'est l'allergie, la démarche diagnostique et l'utilité d'avoir un diagnostic de certitude et ce, afin qu'il soit une partie prenante de la décision.

En vertu de la *Loi favorisant l'accès aux services de médecin de famille et de médecine spécialisée* récemment adoptée au Québec, il s'avère difficile, voire même impossible de recommander aux omnipraticiens de procéder à une exploration des allergies médicamenteuses au cours d'une consultation dédiée. Au cours de ce projet, l'INESSS a donc élaboré plusieurs outils pratiques qui contiennent notamment des définitions, des éléments essentiels de l'anamnèse, des questions payantes ainsi qu'une liste de critères de gravité qui pourront guider et aider les différents professionnels non spécialisés en allergie à adopter une démarche diagnostique plus ciblée et plus efficace dans le cas d'une suspicion d'allergie médicamenteuse.

Notion de doute diagnostique et gestion du risque

Un autre obstacle majeur au diagnostic d'allergie médicamenteuse serait relié à l'ancienneté de la réaction. En effet, au fil du temps, l'interrogatoire devient de moins en moins fiable et la présence d'un doute diagnostique pousserait les médecins à la prudence et les amènerait à éviter

davantage le médicament soupçonné dans la crainte d'une réaction plus sévère, tant et aussi longtemps que l'allergie n'est pas infirmée. Pour plusieurs, le recours à un allergologue est donc souvent jugé nécessaire puisque les résultats des explorations allergologiques pourraient permettre de réintroduire le médicament ou d'envisager une option thérapeutique de rechange. Ce problème s'ajoute par contre à celui du manque relatif d'allergologues ambulatoires ou hospitaliers, au Québec, qui constitue déjà un obstacle majeur à la mise en œuvre d'explorations spécialisées. La notion de risque reliée aux dangers encourus par le patient est un élément important qui pourrait également influencer la conduite des médecins en regard d'une suspicion d'allergie médicamenteuse. L'estimation du rapport risques / bénéfiques est donc essentielle et permettrait de guider la suite de la prise en charge. Les difficultés de prescriptions seraient cependant moindres en milieu hospitalier où l'on pourrait se permettre de réintroduire plus facilement les BL, grâce à l'accessibilité des soins de réanimation.

Ainsi, devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si le médicament est indispensable et (ou) fréquemment prescrit, un diagnostic doit être confirmé. Bien que dans les conditions idéales, il faudrait effectuer un test cutané à une pénicilline ou un test de provocation pour pratiquement tous les patients pouvant être allergiques à une BL, cette démarche n'est pas réaliste, surtout en première ligne, en raison du manque de temps, des coûts élevés et du manque de connaissance relative aux différents tests diagnostiques. Cependant, au Québec, le problème d'accessibilité à des allergologues demeure et l'attente pour voir un spécialiste est souvent très longue, principalement en région plus éloignée. Par ailleurs, en l'absence d'un médecin de famille, les patients consultent souvent différents professionnels de la santé lors de leurs épisodes allergiques, ce qui peut augmenter le risque d'erreurs diagnostiques et d'avoir une documentation erronée dans le dossier médical ou pharmacologique. En l'absence d'une vue d'ensemble des problèmes rencontrés par le patient, la continuité des soins n'est donc pas assurée, et les liens entre les divers épisodes ne sont pas clairement établis. Cet enjeu est considérable et le manque de médecins ainsi que l'incapacité du système de santé actuel à assurer un suivi sont perçus comme des facteurs limitant l'implantation des recommandations et l'amélioration possible du continuum de soins. En l'absence de tests diagnostiques ou d'accessibilité à un allergologue pour confirmer un diagnostic d'allergie, il est donc primordial de stratifier le risque et le degré de probabilité d'une réaction allergique afin de définir l'attitude à adopter dans la prise en charge du patient.

Formation théorique

L'absence de recommandation canadienne officielle particulière en médecine générale concernant les allergies médicamenteuses et la formation théorique jugée insuffisante pour l'ensemble des professionnels de la santé non experts dans le domaine de l'allergologie médicamenteuse ne permettraient pas aux omnipraticiens et aux autres professionnels de première ligne d'assurer une prise en charge optimale des patients quant à ce problème de santé. Le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse, normalisé pour l'ensemble des établissements de soins de santé et conçu par l'INESSS, pourrait aider les futurs et actuels professionnels de la santé concernés à recueillir de manière plus exhaustive l'ensemble des éléments cliniques nécessaires à la démarche diagnostique, en plus de standardiser la nomenclature utilisée.

Documentation et partage de l'information

Afin d'éviter toute récurrence et d'empêcher les patients de recevoir des médicaments auxquels ils sont allergiques, les informations recueillies lors de l'interrogatoire clinique doivent absolument être notées au dossier du patient afin d'assurer la qualité et la continuité des soins de manière

sécuritaire. Il apparaît donc nécessaire que les professionnels et omnipraticiens communiquent leurs observations cliniques avec autant de précision que possible à l'allergologue consulté et dans le dossier médical du patient. L'efficacité des soins dépend également d'une communication sans obstacle entre les différents professionnels de la santé, et ce, à travers tout le continuum de soins. Cependant, dans le milieu complexe des soins de santé qui évolue rapidement au Québec, il semble de plus en plus difficile d'assurer des communications efficaces. L'absence de standardisation dans la consignation des informations, les nombreux logiciels ou modules électroniques utilisés actuellement à travers les différentes installations de soins de santé et le manque d'interface sont des enjeux majeurs auxquels les professionnels sont confrontés et qui empêchent actuellement d'uniformiser les méthodes de communication. De plus, selon Agrément Canada, des outils de consignation de l'information et des stratégies de communication devraient être utilisés aux différents points de transition des soins afin de standardiser le transfert d'information tout en réduisant la nécessité pour les usagers et les familles de répéter l'information.

Il s'avère donc indispensable de standardiser rapidement les processus de documentation et de partage de l'information entourant les réactions d'allergie médicamenteuse entre les différents intervenants concernés et à travers les différents paliers de services afin d'améliorer et d'uniformiser la communication, en plus de rendre accessible l'information au moment opportun et de diminuer les risques d'erreur. L'implantation du DSQ constitue la pièce maîtresse de l'informatisation du réseau québécois de la santé et la totalité des parties prenantes et des experts consultés au cours de ce projet ont soulevé à l'unanimité la nécessité de centraliser rapidement l'information propre aux allergies médicamenteuses dans le DSQ. Malheureusement, en raison des nombreux retards accumulés en matière d'informatisation des dossiers médicaux à travers tout le système de soins de santé, au Québec, le domaine « allergies et intolérances » prévu dans le projet de loi 59 n'est pas en tête de liste en ce qui touche les priorités ministérielles.

Forces et limites

Le présent avis repose sur une méthodologie explicite, qui comprend des recherches systématiques de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions qui incluent la triangulation de plusieurs sources de données, les données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les recommandations cliniques concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines reposent entre autres sur les résultats d'une revue systématique avec méta-analyse effectuée afin d'évaluer les risques de réaction croisée entre les différentes BL. Cette méta-analyse se démarque de celles qui sont actuellement utilisées dans la littérature à titre de référence dans le domaine, notamment en ce qui concerne la méthodologie qui est plus rigoureuse et en matière de sélection des études qui permettent une estimation plus juste du risque de réaction croisée. Les analyses de modélisation moléculaire, menées en collaboration avec le laboratoire de chimie médicinale de l'Université Laval, ont permis de générer des scores de ressemblance entre les pénicillines et les céphalosporines basés sur des similitudes trouvées au niveau des chaînes latérales R1, mais également en ce qui a trait aux propriétés physicochimiques entre les différents antibiotiques. Ces analyses, qui seraient selon une recherche systématique de la littérature une première dans le domaine, ont permis d'ajouter de la puissance aux résultats et donc, aux recommandations.

La plupart des recommandations existantes en lien avec les allergies médicamenteuses, telles que les lignes directrices de l'AAAAI, s'adressent majoritairement aux professionnels œuvrant au sein des services spécialisés qui ont accès aux différents tests diagnostiques. Par l'intermédiaire de ses

recommandations, l'INESSS se démarque des autres lignes directrices en proposant des recommandations pour les services non spécialisés en allergie afin d'améliorer la prise en charge en première ligne. Le Comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques ainsi que pour formuler les recommandations était constitué de professionnels provenant de plusieurs régions administratives du Québec et représentait différents profils de professionnels concernés par ces recommandations (allergologues, omnipraticiens, urgentologues, infirmières, pharmaciens d'officine et d'établissement). Une dermatologue a été consultée de façon ponctuelle pour valider les manifestations cutanées d'une réaction allergique. Le Comité de suivi avait pour rôle d'assurer la pertinence des travaux de l'INESSS et la faisabilité de leur implantation et regroupait des représentants des différents ordres professionnels, fédérations et associations interpellés par le sujet des allergies médicamenteuses. Tous les membres du Comité consultatif et du Comité de suivi ainsi que les lecteurs externes ont rempli des déclarations de conflits d'intérêts qui ont été gérés dans le groupe.

Les échanges et les nombreuses consultations auprès des différentes parties prenantes ont éclairé l'INESSS sur les pratiques et les enjeux propres au Québec en lien avec l'allergie médicamenteuse. Grâce à eux, l'équipe de projet a pu définir plusieurs problématiques et besoins, notamment en ce qui a trait à la difficulté à faire la distinction entre les allergies réelles et les intolérances, puis au manque de connaissances sur l'approche pratique à adopter vis-à-vis d'un patient allergique à une pénicilline lorsque les professionnels n'ont pas accès à un allergologue. La majorité des parties consultées a également soulevé le besoin d'uniformiser la façon de documenter une allergie médicamenteuse, notamment à l'aide d'un formulaire standardisé et celui de pouvoir centraliser l'information dans le DSQ. La consultation publique à l'échelle provinciale a également permis de mieux cerner les besoins dans différents milieux et de déterminer les enjeux d'utilisation et de mise en œuvre d'un tel formulaire. Dans l'attente que l'information de santé sur les allergies médicamenteuses soit centralisée dans le DSQ, l'utilisation du formulaire normalisé constituerait une piste intéressante pour documenter une déclaration quant à une nouvelle réaction allergique médicamenteuse en plus de favoriser la standardisation des pratiques cliniques dans l'ensemble des établissements de soins de santé, des cliniques médicales, dont les GMF, des cliniques dentaires et des pharmacies communautaires, au Québec.

Finalement, les limites de ce projet concernent davantage le volet portant sur la documentation et le partage de l'information. La disparité de conception entre les différents outils informatiques et l'hétérogénéité reliée aux différents logiciels de soins de santé utilisés à travers le Québec représentent des enjeux majeurs quant à la standardisation des méthodes de documentation des allergies médicamenteuses ainsi qu'au déploiement du formulaire normalisé proposé par l'INESSS. Les retards accumulés dans l'informatisation des dossiers médicaux et la lenteur du processus de mise en œuvre du DSQ par rapport au domaine « allergies et intolérances » représentent également un frein à un partage optimal de l'information à travers tout le continuum de soins. Le déploiement du formulaire dépendra donc inévitablement de la collaboration de plusieurs joueurs clés afin de rendre l'information accessible à travers les différents paliers de services. Il est également important de rappeler que ce formulaire pourra être utilisé uniquement pour la déclaration d'une nouvelle réaction allergique. Une fois mis en place dans l'ensemble du réseau, le DCI provincial Cristal-Net pourra éventuellement s'attaquer à une meilleure analyse des allergies DÉJÀ documentées dans les dossiers patients. Des enjeux d'appropriation du formulaire sur le terrain par les différents professionnels seront également à prévoir. Certaines limites inhérentes à la méta-analyse ont également été soulevées et sont définies dans le rapport de RS (bientôt disponible au www.inesss.qc.ca).

Bien que la population pédiatrique puisse comporter certaines particularités relatives aux allergies

médicamenteuses, il est possible de croire que les recommandations cliniques élaborées au cours de ce projet puissent s'appliquer autant chez les enfants que chez les adultes puisqu'en général, la majorité des études retenues incluait des patients de tous âges. Contrairement aux adultes, la majorité des réactions présumées allergiques chez l'enfant ne résulte pas en une allergie médicamenteuse en soi, mais serait en réalité liée à un contexte de maladies infectieuses ou inflammatoires pour lesquelles la BL a été prescrite. Certaines infections virales couplées à la prise d'un antibiotique entraînent en effet l'apparition d'éruptions cutanées pouvant faire poser à tort le diagnostic d'allergie. Le risque de faux positif et de diagnostic différentiel est donc augmenté dans la population pédiatrique. De ce fait, il est préférable et plus sécuritaire de surestimer un risque de réaction croisée plutôt que de sous-estimer une réaction qui pourrait avoir de graves conséquences. Il aurait certes été intéressant de stratifier les risques de réaction croisée en fonction de l'âge des patients mais le manque de données pertinentes dans les études retenues pour la méta-analyse avec données individuelles n'a pas permis de faire des analyses comparatives claires entre les différentes populations. Les recommandations cliniques reflètent donc les données qui sont actuellement disponibles dans la littérature (consulter l'[Addenda](#) publié en juin 2017 concernant les précautions à prendre en cas d'allergie soupçonnée chez les enfants).

En l'absence de preuve scientifique ou d'information pertinente, les recommandations ont été élaborées selon l'opinion et le savoir expérientiel des membres du Comité consultatif, dont trois allergologues. Le manque de temps des omnipraticiens, le nombre restreint d'allergologues qui exercent au Québec ainsi que l'incapacité du système de santé actuel à assurer un suivi efficace sont perçus comme des facteurs limitant l'implantation des recommandations et l'amélioration possible du continuum de soins.

Retombées cliniques et économiques

Le présent projet aura probablement des retombées cliniques importantes et pourrait même avoir un impact économique non négligeable sur l'ensemble des coûts générés par une meilleure prise en charge des patients ayant une allergie soupçonnée ou confirmée aux pénicillines. Le fardeau économique et médical que représentent les allergies aux pénicillines est en effet substantiel étant donné que les patients allergiques sont plus susceptibles d'être traités au moyen des autres antibiotiques à large spectre, notamment la vancomycine et les fluoroquinolones. Le traitement par ces antibiotiques conduit à une augmentation des coûts et pourrait également accroître la résistance aux antibiotiques, la colonisation des patients par des souches bactériennes résistantes telles que l'entérocoque résistant à la vancomycine en plus de promouvoir des infections causées par *Clostridium difficile*. Une étude récente menée dans trois départements de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont a démontré que l'utilisation d'antibiotiques autres que les BL chez les patients ayant des antécédents d'allergie soupçonnée à la pénicilline pouvait engendrer un coût supplémentaire de 326,50 \$ CAD par patient [Picard *et al.*, 2013].

Cette constatation souligne l'importance de suivre les recommandations de l'INESSS quant à la démarche diagnostique à adopter en première ligne ou d'orienter, au besoin, les patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline vers un allergologue afin d'effectuer une évaluation appropriée et approfondie à l'aide de tests cutanés et de provocation pour confirmer ou non le diagnostic et ainsi réduire l'utilisation des antibiotiques de second choix, puis les coûts associés. Une étude américaine a également démontré que même en augmentant les coûts relatifs à une utilisation accrue des tests diagnostiques effectués au sein des services spécialisés, une économie substantielle pourrait être réalisée par rapport à la diminution des coûts relatifs à l'utilisation de la vancomycine ou des autres médicaments de remplacement [Macy et Contreras, 2014].

Les résultats obtenus lors de la méta-analyse sur les risques de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines ou les carbapénèmes permettront certainement aux différents professionnels de mieux gérer les risques quant à la réintroduction d'une BL en première ligne. Afin de résumer les différentes informations recueillies et de faire ressortir certains messages clés, le Comité consultatif a jugé bon d'établir cinq règles d'or comportant des éléments importants à retenir sur les risques de réaction croisée entre les différentes BL. Initialement, les risques de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines étaient majoritairement calculés en fonction des générations¹⁹. Cette croyance populaire est encore pratique courante aujourd'hui puisque la majorité des professionnels associent les céphalosporines de 1^{re} et 2^e génération à un risque accru de réaction croisée avec les pénicillines comparativement aux céphalosporines de 3^e et 4^e génération, associées à un risque beaucoup plus faible. Cependant, une meilleure connaissance des mécanismes immuns en lien avec la structure chimique des antibiotiques a permis récemment de mieux comprendre les réactions croisées et de nuancer certaines de ces informations. Les céphalosporines de 2^e, 3^e et 4^e génération ont des structures chimiques de plus en plus dissimilaires aux pénicillines. Par conséquent, l'effet des générations initialement observé relèverait davantage d'une similitude avec les pénicillines au niveau structural, notamment de la chaîne latérale R1. L'analyse du risque de réaction croisée par génération pourrait donc donner une fausse impression de risque accru, et ce, même au sein de la 1^{re} ou de la 2^e génération, notamment avec la céfazoline (Ancef®) et la céfuroxime, respectivement. Les résultats obtenus au cours de ce projet abondent dans le même sens puisque les scores de ressemblance obtenus par rapport aux différentes pénicillines étudiées et les risques de réaction croisée obtenus lors de la méta-analyse sont faibles.

Les cinq règles d'or sur les réactions croisées entre bêta-lactamines

Chez un patient dont l'allergie aux pénicillines à été CONFIRMÉE :

- ★ Les risques de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines ne sont pas uniquement associés aux générations et relèveraient davantage d'une similitude au niveau structural et physicochimique.
- ★ La céfazoline (1^{re} génération) et la céfuroxime (2^e génération) n'ont aucune similarité structurale au niveau de la chaîne latérale R1 et physicochimique avec les pénicillines et les risques de réaction croisée semblent relativement faibles (fréquence estimée : 1-2 %).
- ★ Les céphalosporines de 1^{re} et 2^e génération associées à un risque ~~élevé~~ modéré de réaction croisée avec les pénicillines semblent majoritairement être celles administrées par voie orale (fréquence estimée : 10-15 %).
- ★ Le risque de réaction allergique croisée entre une pénicilline et une céphalosporine de 3^e ou 4^e génération est faible (fréquence estimée : 1-2 %).
- ★ Le risque de réaction allergique croisée entre une pénicilline et un carbapénème est faible (fréquence estimée < 1 %).

Les travaux menés par l'INESSS au cours du présent projet pourraient également avoir une incidence directe sur la qualité des soins et services offerts aux patients ayant une allergie aux

¹⁹ Le classement dit « générationnel » est basé sur la chronologie d'apparition du principe actif et de l'étendue du spectre d'activité de l'antibiotique; il s'agit des céphalosporines de 1^{re}, 2^e, 3^e et 4^e génération.

pénicillines afin d'éviter qu'ils ne soient étiquetés faussement comme patients allergiques et de leur permettre d'avoir recours à de meilleurs outils thérapeutiques. Dans l'attente que l'information sur les allergies médicamenteuses soit centralisée dans le DSQ, l'INESSS propose également l'utilisation d'un formulaire normalisé de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse afin de standardiser les méthodes de documentation et d'assurer une communication soutenue entre les différents professionnels, nécessaire à la sécurité et à l'atteinte des objectifs thérapeutiques du patient.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations cliniques de l'INESSS s'appuient principalement sur les meilleures recommandations de bonnes pratiques cliniques en matière de gestion d'allergie médicamenteuse utilisée à l'échelle internationale, l'expérience des cliniciens par l'intermédiaire d'un groupe d'experts composés d'allergologues, d'omnipraticiens, de pharmaciens et d'infirmières issus de différents milieux du Québec, ainsi que sur les résultats obtenus de la méta-analyse portant sur les risques de réaction croisée entre les différentes BL effectuée dans le cadre du présent projet. Les recommandations de mise en œuvre ont été élaborées suivant des échanges avec les différentes parties prenantes (p. ex. : Comité de suivi et Comité de gouvernance) et autres représentants clés tels que l'Association des archivistes du Québec, le Comité ministériel de normalisation des formulaires du dossier de l'utilisateur du réseau de la santé et des services sociaux (CNFDU), certains fournisseurs de DMÉ et d'autres personnes qui participent à la mise en œuvre du DSQ, au MSSS, et au DCI provincial Cristal-Net. La consultation publique effectuée à l'échelle provinciale concernant le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse a également permis de bonifier certaines réflexions.

Recommandations cliniques aux professionnels de la santé (contenu modifié, consulter [l'Addenda](#))

Au cours de ce projet, l'INESSS a élaboré plusieurs recommandations cliniques à l'égard des différents professionnels non spécialisés en allergie. Il a également proposé un algorithme décisionnel, qui résume les principaux critères décisifs relatifs à la gestion des risques associés à la réintroduction d'une BL en fonction de la gravité de la réaction allergique initialement observée ou rapportée par le patient. En fonction des différents éléments recueillis lors de l'interrogatoire clinique et suivant une analyse des risques que court le patient, les différents professionnels seront donc mieux outillés et pourront préconiser une exclusion du médicament, sa réintroduction ou, en cas de doute diagnostique, le recours à un allergologue.

Choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines

Devant une suspicion d'allergie médicamenteuse et l'absence de recommandations officielles précises en première ligne, la prise en charge se résume souvent à l'exclusion sans preuve du médicament incriminé. À la lumière des résultats obtenus lors de l'analyse de similarité entre les pénicillines et les céphalosporines, des résultats obtenus de la méta-analyse et des recommandations de l'AAAAl, l'INESSS propose des recommandations concernant le choix d'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines en fonction de la sévérité de la réaction allergique initialement observée (non sévère, sévère et très sévère).

Exposé justificatif

- Il est estimé que sur 100 patients, en moyenne, 10 rapportent des réactions présumées allergiques aux pénicillines. Or, moins d'un patient du groupe recevra un réel diagnostic d'allergie à ces antibiotiques. Dans l'ignorance de l'authenticité de ces allergies, la prescription d'un autre médicament ayant plus d'effets indésirables, peut s'avérer moins efficace et plus coûteuse. Une étude récente menée dans trois départements de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont [Picard *et al.*, 2013] a démontré que l'utilisation d'autres antibiotiques (que les BL) chez les patients ayant des antécédents d'allergie à une pénicilline pouvait engendrer un coût

supplémentaire de 326,50 \$ CAD par patient.

- Cette constatation souligne l'importance de mieux évaluer le bienfondé d'une réelle allergie aux pénicillines, de mieux gérer les risques de réaction croisée associés à la réintroduction d'une autre BL en fonction de la réaction allergique soupçonnée et d'orienter, en cas de nécessité, les patients vers un allergologue pour confirmer ou non le diagnostic et ainsi réduire l'utilisation des antibiotiques de second choix et donc, leurs coûts associés.
- L'absence de recommandation canadienne officielle précise en médecine générale concernant les allergies médicamenteuses et la formation théorique jugée insuffisante pour l'ensemble des professionnels de la santé non experts dans le domaine de l'allergologie médicamenteuse ne permettraient pas aux omnipraticiens et aux autres professionnels de première ligne d'assurer une prise en charge optimale des patients quant à ce problème de santé.
- Une étude américaine [Macy et Contreras, 2014] a également démontré que même en augmentant les coûts reliés à une utilisation accrue des tests diagnostiques effectués au sein des services spécialisés, une économie substantielle pourrait être réalisée par rapport à la diminution des coûts reliés à l'utilisation de la vancomycine ou des autres médicaments de remplacement.
- Dans les cas où les tests cutanés ne sont pas réalisables, les lignes directrices de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) proposent trois options concernant les céphalosporines :
 1. Remplacer la céphalosporine par un antibiotique d'une autre classe;
 2. Administrer une céphalosporine qui ne possède pas de chaîne latérale similaire aux pénicillines, au moyen de tests de provocation et uniquement aux personnes qui n'ont pas présenté de réaction sévère (p. ex. : anaphylaxie, SJS / TEN, syndrome de DRESS, AGEP) ou récente.
 3. S'il n'existe aucune autre option de traitement et qu'une céphalosporine possédant des chaînes latérales similaires doit absolument être utilisée, un traitement d'induction de tolérance à l'aide d'un protocole de désensibilisation sous haute surveillance hospitalière devrait être envisagé avant l'administration du médicament, et ce, uniquement chez les personnes qui n'ont pas présenté de réaction retardée sévère de type SJS / TEN, syndrome de DRESS ou AGEP.
- Les lignes directrices de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) concernant le traitement de la sinusite bactérienne et celui de l'otite moyenne approuvent désormais l'utilisation de certaines céphalosporines (dont le céfuroxime et la ceftriaxone) chez les patients qui ont une histoire d'allergie à la pénicilline, dans la mesure où les antécédents de réaction allergique n'étaient pas sévères.
- Les résultats obtenus lors de la méta-analyse démontrent que le risque de réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine serait plus élevé si les deux BL possèdent des similarités physicochimiques et structurales, notamment au niveau des chaînes latérales R1, d'où l'importance d'avoir une démarche structurée dans la prise en charge d'un patient allergique à ce type d'antibiotique.
- Bien que peu nombreuses, les données présentes dans la littérature font, en général, état d'une quasi-absence de réactivité croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes [Kula *et al.*, 2014]. Ceci a d'ailleurs été confirmé par les résultats obtenus dans la méta-analyse montrant

un risque absolu de réaction croisée à un carbapénème inférieur à 1 %.

- Dans le cas où les tests cutanés ne sont pas réalisables, les lignes directrices de l'AAAAI recommandent malgré tout de faire preuve de prudence lors de l'administration d'un carbapénème. La première dose de l'antibiotique devrait être administrée à l'aide d'un test de provocation sous haute surveillance médicale, en fonction de la gravité de la réaction antérieure observée.
- L'exécution de tests de provocation n'est pas un acte réservé aux allergologues. Les tests de provocation pourraient être davantage réalisés en première ligne dans les milieux de soins dotés d'un équipement de réanimation, selon la situation clinique, le niveau de confort du professionnel et en fonction d'un protocole bien précis.

Afin d'aider les professionnels de la santé non spécialisés en allergie à évaluer les risques de réaction croisée et à mieux gérer ceux associés à la réintroduction d'une BL lorsqu'il est impossible de consulter un allergologue, l'INESSS recommande les options thérapeutiques suivantes chez un patient allergique aux pénicillines :

Recommandations de l'INESSS (contenu modifié, consulter l'Addenda)		
Réactions immédiates ou retardées, <u>non sévères</u> vis-à-vis d'une pénicilline		
En présence d'une réaction ancienne (≥ 10 ans) et de symptômes cutanés isolés bénins (p. ex., une éruption maculopapuleuse (rash) ou de l'urticaire) <u>ou</u> d'une histoire floue ou peu convaincante, peu importe l'ancienneté de l'histoire, il est conseillé d'administrer une BL selon les modalités suivantes :		
Pénicillines	Céphalosporines	Carbapénèmes
L'administration d'une pénicilline pourrait être effectuée à l'aide d'un test de provocation ^{1,2} sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel.	Les céphalosporines à risque élevé de réaction croisée (10-15%) devraient être administrées préférentiellement à l'aide d'un test de provocation ^{1,2} sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel. Les céphalosporines à risque faible de réaction croisée (1-2%) pourraient être administrées selon la dose usuelle, sans risque accru ³ .	Les carbapénèmes peuvent être données en une administration unique d'une dose usuelle , sans risque accru.

Réactions immédiates ou retardées, <u>sévères</u> vis-à-vis d'une pénicilline		
<p>En présence d'une réaction récente (< 10 ans) et de symptômes cutanés isolés bénins (p. ex., une éruption maculopapuleuse ou de l'urticaire) <i>ou</i></p> <p>d'un des critères de gravité suivants : arthralgie, maladie sérique, anaphylaxie sans choc ou intubation, œdème du visage, difficultés respiratoires légères, toux ou fièvre (sans distinction pour l'ancienneté de la réaction) <i>ou</i></p> <p>lorsqu'une allergie aux pénicillines est confirmée par un test cutané ou un test de provocation, sans confirmation d'allergie croisée aux autres BL et sans recommandations thérapeutiques précisées par un allergologue (excluant les réactions très sévères), il est conseillé d'administrer une BL selon les modalités suivantes :</p>		
Pénicillines	Céphalosporines	Carbapénèmes
<p>Les pénicillines devraient être évitées⁴.</p>	<p>Les céphalosporines à risque élevé de réaction croisée (10-15 %) ⁴ devraient être évitées.</p> <p>Les céphalosporines à risque faible de réaction croisée (1-2 %) devraient être administrées préférentiellement à l'aide d'un test de provocation¹⁻² sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel.</p>	<p>Les carbapénèmes devraient être administrés préférentiellement à l'aide d'un test de provocation¹⁻² sous surveillance médicale, selon le jugement et le niveau de confort du professionnel.</p>
Réactions immédiates ou retardées, <u>très sévères</u> vis-à-vis d'une pénicilline		
<p>Sans distinction pour l'ancienneté de l'histoire allergique, en présence d'un choc anaphylactique avec ou sans intubation, d'anémie hémolytique, d'atteinte hépatique ou rénale, de desquamation, de vésicules, de pustules, de bulles, d'atteinte des muqueuses buccales ou génitales, de purpura, d'atteinte oculaire ou d'un syndrome de type SJS / TEN, DRESS ou l'AGEP⁵, il est recommandé d'éviter toute BL et d'orienter le patient vers les services spécialisés pour une consultation plus approfondie.</p>		
<p>Céphalosporines à <u>risque élevé modéré</u> de réaction croisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1^{re} génération : céfadroxil, céphalexine ➤ 2^e génération : céfclor, cefprozil, céfoxitine 		

Céphalosporines à **risque faible** de réaction croisée :

- 1^{re} génération : céfazoline
- 2^e génération : céfuroxime
- 3^e génération : céfixime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone
- 4^e génération : céfépime

Mise en garde

1. Les tests de provocation comportent des risques et peuvent parfois provoquer des réactions graves. Ils devraient être réalisés dans les meilleures conditions de sécurité possible par un personnel formé avec l'équipement de réanimation à disposition. Il est conseillé d'évaluer les patients plus à risque et susceptibles d'avoir recours à ce type d'antibiotique de manière plus fréquente au sein des services spécialisés (comme les patients souffrant d'infections bactériennes récurrentes ou de MPOC avec surinfections fréquentes, de fibrose kystique ou d'un déficit immunitaire).
2. Un consentement verbal du patient devrait être obtenu et documenté au dossier avant l'administration du médicament, ou selon les modalités en vigueur dans chaque établissement.
3. Une observation d'une heure ou plus suivant l'administration est conseillée.
4. S'il n'existe aucune autre solution de rechange quant au traitement et que ce type d'antibiotique doit absolument être utilisé (p. ex., dans le cas d'une neurosyphilis), un protocole de désensibilisation sous haute surveillance hospitalière devrait être envisagé avant l'administration du médicament (après une analyse du rapport risques / bénéfices). Les protocoles de désensibilisation s'appliquent uniquement aux réactions immédiates de type I IgE-médiée.
5. Les réactions retardées sévères de type SJS / TEN, AGEP ou syndrome de DRESS à une BL sont des **contre-indications absolues** à toute réexposition ultérieure à ce type d'antibiotique et nécessitent une consultation au sein des services spécialisés.

Documentation et partage de l'information

Exposé justificatif

- Il a été démontré que les effets indésirables liés à la médication sont souvent en lien direct avec des problèmes de communication entre les différents intervenants [Joint Commission, 2008];
- Les nouvelles lignes directrices britanniques encouragent tous les professionnels de la santé à être plus prudents et plus précis lors de la documentation des allergies médicamenteuses dans le dossier médical des patients;
- Agrément Canada recommande d'utiliser des outils de consignation de l'information tels que des listes de vérification ou des formulaires afin de standardiser le transfert d'information aux points de transition des soins et de favoriser une communication efficace tout en réduisant la nécessité pour les usagers et les familles de répéter l'information.
- Au Québec, il existe plusieurs types de dossiers électroniques médicaux et plateformes informatiques utilisés afin de compiler les différents renseignements cliniques du patient.

L'absence de standardisation dans la consignation des informations relatives aux allergies médicamenteuses empêche actuellement d'uniformiser les méthodes de communication à travers tout le continuum de soins, au Québec;

- Les renseignements qui sont inclus dans le dossier des patients en ce qui concerne les allergies médicamenteuses sont souvent colligés de manière non uniforme, la nomenclature utilisée n'est pas consensuelle et les étiquettes pour signaler une alerte d'allergie varient d'une place à l'autre et sont souvent faites maison, ce qui complexifie davantage, le processus de documentation et le partage de l'information.
- À la lumière des données recueillies au cours de la consultation publique, il est clair qu'il y a sur le terrain un besoin imminent d'uniformiser la façon de documenter les allergies médicamenteuses : aucun formulaire pour la déclaration d'allergie médicamenteuse n'est actuellement utilisé dans le milieu d'une majorité des répondants (75 %). À 53 %, les participants ont mentionné que le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse proposé par l'INESSS répondait de manière satisfaisante aux besoins de leur milieu.
- Dans l'attente d'un DSQ efficace et fonctionnel, le formulaire normalisé proposé par l'INESSS pourrait constituer une solution intéressante afin d'améliorer rapidement les processus de documentation et de déclaration des allergies médicamenteuses tout en favorisant une communication plus soutenue entre les différents professionnels de la santé, nécessaire à la sécurité des patients.

Afin d'uniformiser et d'optimiser les stratégies de documentation et de partage de l'information, l'INESSS recommande de :

Recommandations de l'INESSS
Enregistrement du statut d'allergie médicamenteuse
<p>Documenter le statut d'allergie médicamenteuse dans les dossiers médicaux des patients en utilisant un des termes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ allergie aux médicaments confirmée; ▪ allergie aux médicaments soupçonnée; ▪ évaluation en allergie demandée; ▪ aucune allergie médicamenteuse connue. <p>Lorsqu'une personne se présente en ayant une suspicion d'allergie médicamenteuse, documenter la réaction dans une approche structurée qui comprend au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ le nom du médicament* (commercial ou générique) soupçonné d'avoir causé la réaction (dose et voie d'administration); ▪ une description détaillée de la réaction (symptômes, gravité, durée)*; ▪ l'âge du patient au moment de la réaction; ▪ le délai d'apparition des symptômes par rapport à l'introduction du médicament; ▪ les traitements ou interventions qui ont été nécessaires afin de soigner le patient suivant sa réaction allergique. <p><small>* Le nom du médicament et le type de réaction sont les aspects les plus importants à noter au dossier.</small></p>

Documentation et partage de l'information

Utiliser un formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse normalisé tel que celui proposé par l'INESSS. Le formulaire doit être conservé dans le dossier médical du patient selon les règles en vigueur dans l'établissement et transmis (si possible et dans un temps raisonnable) aux autres professionnels de la santé qui suivent le patient (p. ex. : professionnel de la santé ayant demandé la consultation en immuno-allergologie, omnipraticien, dentiste, pharmacien, infirmière de soins à domicile).

Le statut d'allergie médicamenteuse ainsi que le type de réaction devraient être documentés séparément des autres effets indésirables médicamenteux (EIM) (p. ex., intolérance) et devrait être clairement visible à même les dossiers médical et pharmacologique du patient.

Vérifier l'état de l'allergie aux médicaments d'un patient et le confirmer avec lui (ou avec les membres de sa famille ou des soignants, le cas échéant) avant de prescrire, de distribuer ou d'administrer un médicament.

Mettre à jour les informations complètes sur le statut d'allergie médicamenteuse dans le dossier du patient et inclure ces informations notamment dans les documents suivants :

- demande de consultation au médecin spécialiste;
- rapport de consultation au médecin traitant;
- lettres de référence ou demande de suivi des omnipraticiens;
- dossier pharmacologique informatisé de la pharmacie d'hôpital;
- sommaire d'hospitalisation;
- prescriptions envoyées aux pharmacies communautaires;
- transmission du dossier pharmacologique de la pharmacie communautaire ;
- service des archives médicales de l'hôpital;
- tout document pouvant être remis au patient (p. ex. : liste des médicaments).

Documentation de l'information après une évaluation effectuée au sein des services spécialisés

Le spécialiste de l'allergie devrait documenter au dossier du patient :

- le diagnostic, le nom du médicament incriminé, les tests utilisés pour confirmer ou exclure le diagnostic d'allergie;
- les médicaments ou les classes de médicaments à éviter, à l'avenir.

Information à transmettre au patient

Prendre les moyens nécessaires pour que le patient soit avisé clairement du diagnostic, du type de réaction qu'il a eu ainsi que du nom du médicament en cause (le cas échéant) afin qu'il puisse s'en souvenir et aviser les différents professionnels de la santé concernés. Les professionnels devraient vérifier la compréhension du patient et celle de sa famille après la transmission de l'information.

Critères d'orientation vers les services spécialisés

Exposé justificatif

- Les lignes directrices britanniques [NCGC, 2014] et américaines [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010] recommandent d'orienter vers les services spécialisés tout patient ayant eu une réaction allergique immédiate anaphylactique soupçonnée ou une réaction allergique retardée sévère telle que le syndrome de DRESS, le SJS / TEN et l'AGEP.
- Les lignes directrices recommandent également d'orienter vers les services d'immunoallergologie certaines populations de patients plus à risque ou qui présentent des allergies médicamenteuses multiples.
- Selon les membres du Comité consultatif, tous les patients présentant des antécédents d'allergie aux BL **pourraient** en principe, bénéficier d'une évaluation en allergie. Cependant, moins de 70 allergologues exercent actuellement au Québec, majoritairement dans les grands centres comme Montréal, Québec et Gatineau. L'attente pour voir un allergologue est donc souvent très longue, principalement en région plus éloignée.
- Le ministre Gaétan Barrette annonçait récemment l'implantation d'un guichet d'accès unique servant de point de chute des nouvelles demandes de services, dont les services en immunoallergologie, afin d'assurer l'accès aux soins et services spécialisés dans des délais médicalement acceptables.
- En attendant l'arrivée de ces centres de rendez-vous standardisés, il est cependant essentiel d'établir des critères de priorisation particuliers pour la première ligne afin de repérer les cas les plus urgents.

Tous les patients présentant des antécédents d'allergie aux BL **pourraient** bénéficier d'une évaluation en allergie. Pour les situations où l'accessibilité à un allergologue est plus difficile, l'INESSS recommande d'appliquer les sept critères de priorisation afin de cibler les cas les plus urgents.

Recommandations de l'INESSS
Réactions allergiques immédiates (IgE-médiées)
Patient ayant eu une réaction anaphylactique soupçonnée, dont les antécédents sont mal documentés ou d'étiologie inconnue (p. ex., toute réaction anaphylactique inexpliquée lorsqu'une BL a été administrée conjointement avec plusieurs autres agents).
Réactions allergiques retardées <u>très sévères</u>
Patient ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions retardées sévères, comme le syndrome de DRESS, le SJS / TEN et l'AGEP.

Réactions allergiques chez un sous-groupe de patient particulier

Patient ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) s'il est susceptible d'avoir recours à ce type d'antibiotique de manière plus fréquente (comme les patients souffrant d'infections bactériennes récurrentes ou de MPOC avec surinfections fréquentes, de fibrose kystique ou d'un déficit immunitaire).

Patient ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) et qui a besoin d'un traitement en raison d'une maladie ou d'un état qui ne peut être traité que par un antibiotique de la classe des BL (p. ex., la neurosyphilis).

Patient d'âge pédiatrique ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) afin d'éviter qu'il soit étiqueté faussement comme patient allergique et lui permettre d'avoir recours à de meilleurs outils thérapeutiques.

Patient polymédicamenté (p. ex., une personne âgée) ayant des antécédents (soupçonnés ou confirmés) de réactions allergiques aux BL (immédiates ou retardées) et qui présente un risque plus élevé d'interactions médicamenteuses ou chez qui les choix sécuritaires sont plus restreints (comme un patient qui prend déjà des médicaments qui allongent l'intervalle QT).

Allergies multiples

Patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux BL et à au moins une autre classe d'antibiotiques, plus particulièrement les patients allergiques aux :

- pénicillines et quinolones;
- pénicillines et macrolides;
- pénicillines et triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Recommandations de mise en œuvre

À la lumière de ses travaux et suivant de nombreux échanges avec différentes parties prenantes, l'INESSS formule dans son avis des recommandations de mise en œuvre destinées au MSSS, aux fournisseurs de logiciels de soins de santé, aux gestionnaires d'établissements ou autres joueurs clés, qui permettront d'uniformiser la collecte d'information en attendant l'arrivée du domaine « allergies et intolérances » dans le DSQ et dans un but éventuel d'améliorer la formation et les connaissances pratiques ainsi que le processus de documentation, dans le meilleur intérêt des patients, des différents professionnels et du système de santé en général.

Documentation et partage de l'information

Exposé justificatif

- Il a été démontré que les effets indésirables liés à la médication sont souvent en lien direct avec des problèmes de communication entre les différents intervenants [Joint Commission, 2008];
- En l'absence d'un médecin de famille, les patients consultent souvent différents professionnels de la santé lors de leurs épisodes allergiques, ce qui peut augmenter le risque d'erreurs

diagnostiques et amener une documentation erronée dans le dossier médical ou pharmacologique;

- Agrément Canada recommande d'utiliser des outils de consignation de l'information tels que des listes de vérification ou des formulaires afin de standardiser le transfert d'information aux points de transition des soins et de favoriser une communication efficace tout en réduisant la nécessité pour les usagers et les familles de répéter l'information.
- Au Québec, il existe plusieurs types de dossiers électroniques médicaux et plateformes informatiques utilisés afin de compiler les différents renseignements cliniques du patient. L'absence de standardisation dans la consignation des informations relatives aux allergies médicamenteuses empêche actuellement d'uniformiser les méthodes de communication à travers tout le continuum de soins, au Québec;
- À la lumière des données recueillies au cours d'une consultation publique, il est clair qu'il y a sur le terrain un besoin imminent d'uniformiser la façon de documenter les allergies médicamenteuses : aucun formulaire n'est actuellement utilisé pour la déclaration d'allergie médicamenteuse dans le milieu d'une majorité des répondants (75 %). À 53 %, les participants ont mentionné que le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse proposé par l'INESSS répondait de manière satisfaisante aux besoins de leur milieu.
- Dans la plupart des logiciels de soins, les champs permettant d'ajouter une note clinique ou d'expliquer avec plus de précision le type de réactions allergiques rapportées sont souvent restreints et parfois même, absents dans certains logiciels.
- Les différents logiciels de soins ne permettent pas clairement de faire la distinction entre une allergie et une intolérance.
- Le DCI provincial est un excellent levier pour l'INESSS et l'implantation du formulaire normalisé de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse.
- L'ajustement informatique du DCI provincial Cristal-Net est possible; les développeurs pourraient ajuster le module « allergies » en fonction du contenu et de la terminologie du formulaire normalisé conçu par l'INESSS suivant une demande du MSSS.
- Dans l'attente d'un DSQ efficace et fonctionnel, le formulaire normalisé proposé par l'INESSS pourrait être une solution intéressante afin d'améliorer rapidement les processus de documentation et de déclaration des allergies médicamenteuses tout en favorisant une communication plus soutenue entre les différents professionnels de la santé, nécessaire à la sécurité des patients.
- Selon les différentes parties prenantes consultées et à la lumière des commentaires recueillis lors de la consultation publique, le MSSS doit se doter rapidement d'un outil efficace pour documenter et partager les informations relatives aux allergies médicamenteuses à travers tout le continuum de soins en accordant la priorité au domaine « allergies et intolérances » dans le DSQ. Il est urgent de trouver, et ce peu importe le logiciel de soins utilisé (DCI, DME ou pharmacie), une manière uniforme de documenter les allergies médicamenteuses.

Afin d'améliorer rapidement les processus de documentation et de déclaration des allergies médicamenteuses tout en favorisant une communication plus soutenue entre les différents professionnels de la santé nécessaire à la sécurité des patients, l'INESSS recommande au MSSS de :

Recommandations de l'INESSS au MSSS

- ✓ S'assurer de mettre en place les conditions favorables pour une diffusion et une appropriation à grande échelle du formulaire normalisé « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » (AH-707 DT-9308)²⁰ et proposé par l'INESSS en établissant des collaborations avec les différents partenaires du réseau des services de santé.
- ✓ Bonifier le module « allergies / effets indésirables » élaboré dans le DCI provincial Cristal-Net selon la terminologie et les bonnes pratiques comme recommandé dans l'avis et les outils de l'INESSS dont le formulaire de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse.
- ✓ S'assurer que l'information contenue dans le formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » proposé par l'INESSS soit exploitable par les différents logiciels de soins de santé sous forme de données interopérables / numérisées / indexées pour en faciliter l'exportation vers le Dossier Santé Québec (DSQ), le cas échéant.

Parmi les avenues à examiner, notons la modification des critères de certifications (normes fonctionnelles et techniques) des différents logiciels de soins de santé (p. ex. : DME, DCI, logiciel de pharmacie) et la priorisation du domaine « allergies et intolérances » dans le projet de loi 59 (DSQ).

- ✓ Prendre les moyens pour que les modules « allergies / effets indésirables », dans les différents logiciels de soins de santé, permettent de détailler davantage les réactions observées au moyen de texte libre.

L'INESSS pourra contribuer à l'atteinte des objectifs du MSSS, notamment en ce qui concerne l'uniformisation de la terminologie, la documentation et le partage de l'information des allergies médicamenteuses.

Cette contribution pourrait se traduire par une participation aux comités ministériels mis en place lors de l'élaboration du domaine « allergies et intolérances » prévu dans le projet de loi 59, le cas échéant, et les Tables provinciales pour la transformation des formulaires et le développement du DCI provincial.

Dans l'attente que l'information de santé sur les allergies médicamenteuses soit centralisée dans le DSQ, l'INESSS propose l'utilisation d'un formulaire normalisé de déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse afin de standardiser les méthodes de documentation et d'assurer une communication soutenue entre les différents professionnels, nécessaire à la sécurité et à l'atteinte des objectifs thérapeutiques du patient.

Recommandations de l'INESSS aux gestionnaires d'établissements de santé, des GMF / UMF, et des cliniques médicales ou dentaires privées et des propriétaires de pharmacies communautaires

Pour les milieux n'ayant pas accès au DCI provincial (Cristal-Net)

Élaborer, à partir des outils créés par l'INESSS, des règles ou procédures standardisées pour

²⁰ AH-707 DT-9308 : Version française du formulaire normalisé de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse ».

documenter les allergies médicamenteuses. Pour ce faire :

- ✓ Dans l'attente que l'information de santé sur les allergies médicamenteuses soit centralisée dans le DSQ, et que le DCI provincial soit déployé, mettre en place des procédures afin de favoriser le partage, la divulgation et l'accès à l'information contenue dans le formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » et sensibiliser les professionnels de la santé à ces nouvelles responsabilités.

Parmi les éléments à considérer, notons l'accompagnement du bilan comparatif des médicaments ou les prescriptions de départ du patient, du sommaire des hospitalisations, ou tout autre document partagé dans la trajectoire de soins du patient, avec le ou les formulaires de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » dûment remplis.

- ✓ Promouvoir l'utilisation du formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » normalisé dans les établissements de santé du Québec en établissant des règles claires et en le rendant facilement accessible (p. ex., par l'intranet de l'établissement ou le logiciel GDF (gestion des formulaires)).
- ✓ Favoriser la transition du formulaire papier vers le formulaire électronique en vue de l'intégration avec tous les systèmes médico-administratifs.

Pour les milieux ayant accès au DCI provincial (Cristal-Net)

Mettre à jour les règles ou procédures standardisées pour documenter les allergies médicamenteuses. Pour ce faire :

- ✓ Dans l'attente que le module allergies / effets indésirables du DCI provincial soit arrimé avec la terminologie et le contenu des outils de l'INESSS, mettre en place des procédures afin de favoriser le partage, la divulgation et l'accès à l'information contenue dans le formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » et sensibiliser les professionnels de la santé à ces nouvelles responsabilités.

Parmi les éléments à considérer, notons l'accompagnement du bilan comparatif des médicaments ou les prescriptions de départ du patient, du sommaire des hospitalisations, ou tout autre document partagé dans la trajectoire de soins du patient, avec le ou les formulaires de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » dûment remplis.

- ✓ Promouvoir l'utilisation du formulaire de « déclaration d'une nouvelle réaction d'allergie médicamenteuse » normalisé et les outils de l'INESSS, dans les établissements de santé du Québec en établissant des règles claires et en le rendant facilement accessible (p. ex., par l'intranet de l'établissement ou le logiciel GDF (gestion des formulaires)).

Afin d'améliorer rapidement l'accès à l'information et de faciliter l'utilisation des outils de l'INESSS par les cliniciens, l'INESSS recommande aux fournisseurs de logiciels de soins de santé de :

Recommandations de l'INESSS aux fournisseurs de logiciels de soins de santé

- ✓ Héberger les différents outils d'aide à la pratique conçus par l'INESSS et s'assurer qu'ils soient facilement accessibles aux différents professionnels de la santé.

Formation et amélioration de la pratique

Exposé justificatif

- *Terminologie et définitions :*
 - Plusieurs termes sont couramment employés dans la littérature afin de désigner un effet indésirable suivant la prise d'un médicament (p. ex. : effet latéral, effet secondaire ou effet nocif).
 - Le terme « hypersensibilité médicamenteuse » peut avoir une double signification.
 - L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique. Les intolérances et les réactions pseudo-allergiques sont souvent considérées à tort comme des réactions allergiques véritables.
- *Aspects cliniques :*
 - L'interrogatoire du patient est souvent peu détaillé par les différents professionnels de la santé.
 - Les manifestations cliniques de l'allergie médicamenteuse sont multiples et la présence d'éruption cutanée peut entraîner un doute diagnostique, au même titre que les troubles digestifs ou les symptômes peu spécifiques (p. ex. : sensation d'inconfort, rhinite et picotement, toux, céphalées).
 - Il y a méconnaissance de certaines notions, notamment en ce qui touche les critères cliniques relatifs au diagnostic de l'anaphylaxie et les aspects entourant la phase de sensibilisation qui précède les réactions allergiques.
 - La méconnaissance des risques de réaction croisée avec les autres BL ainsi que de l'approche pratique à adopter vis-à-vis d'un patient allergique à une pénicilline lorsqu'une consultation au sein des services spécialisés est impossible pousse les cliniciens à prescrire d'autres antibiotiques ayant plus d'effets indésirables et qui peuvent s'avérer moins efficaces et plus coûteux.
 - Les risques de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines ne sont pas uniquement associés aux générations et relèveraient davantage de similitudes structurales et physicochimiques.

Aspects techniques :

- Les tests de provocation pourraient davantage être réalisés en première ligne dans des milieux de soins dotés de l'équipement de réanimation à disposition.
- La désensibilisation médicamenteuse est définie comme l'induction d'un état **temporaire** de tolérance vis-à-vis d'une substance responsable d'une réaction allergique.

Afin de guider les futurs étudiants dans leur approche diagnostique et dans le but de favoriser l'utilisation de documents de référence concis dans le domaine des allergies médicamenteuses et l'utilisation d'un langage commun, l'INESSS recommande aux facultés de médecine, de pharmacie, de soins infirmiers et de médecine dentaire de :

Recommandations de l'INESSS aux Facultés de médecine, pharmacie, soins infirmiers et médecine dentaire

- ✓ Encourager les enseignants responsables des cours portant sur les allergies médicamenteuses ou le traitement / la prévention d'infections nécessitant l'usage d'une bêta-lactamine à intégrer dans leur plan de cours les outils d'aide à la pratique conçus par l'INESSS.

Afin de guider les cliniciens dans leur approche diagnostique et dans le but de favoriser l'utilisation de documents de référence concis dans le domaine des allergies médicamenteuses et l'utilisation d'un langage commun, l'INESSS recommande aux ordres, fédérations et associations professionnels de :

Recommandations de l'INESSS aux ordres, fédérations et associations professionnels

- ✓ Promouvoir l'appropriation et l'utilisation des outils d'aide à la pratique élaborés par l'INESSS par l'intermédiaire des moyens de diffusion usuels et au sein des activités de formation continue.

CONCLUSION

La gestion de l'antibiothérapie (prophylactique ou thérapeutique) pour un patient allergique à une pénicilline représente un défi clinique majeur auquel les cliniciens doivent faire face régulièrement. La crainte des professionnels de réintroduire une BL après un évènement allergique est bien ancrée et apporte son lot de conséquences. Avec ces outils, l'INESSS vise à soutenir et à guider les professionnels de la santé en vue d'une utilisation plus efficace et sécuritaire des BL. Suivant la publication des présents travaux, les professionnels de la santé non spécialisés en allergologie devraient être en mesure de mieux connaître les mécanismes immuns responsables des réactions allergiques ainsi que les différences et similarités entre les différentes classes de BL associées aux risques de réaction croisée. Au final, les professionnels devraient être en mesure de mieux gérer les risques afin d'améliorer la prise en charge des patients en première ligne et de leur permettre d'avoir recours à des antibiotiques plus efficaces. Les recommandations cliniques élaborées au cours du présent projet et l'algorithme décisionnel pourront donc fournir aux différents professionnels de la santé des repères plus précis afin d'éviter l'exclusion non justifiée de certaines BL et la prescription d'un autre antibiotique qui peut s'avérer plus toxique, moins efficace et plus coûteux. Dans l'attente d'un DSQ efficace et fonctionnel, le formulaire normalisé proposé par l'INESSS pourrait être une solution intéressante afin d'améliorer rapidement les processus de documentation et de déclaration des nouvelles réactions d'allergies médicamenteuses tout en favorisant une communication plus soutenue entre les différents professionnels de la santé, nécessaire à la sécurité des patients.

RÉFÉRENCES

- Agrément Canada. Pratiques organisationnelles requises – Livret 2016. Ottawa, ON : Agrément Canada; 2015. Disponible à : <http://accreditation.ca/sites/default/files/rop-handbook-2016-fr.pdf>.
- Agrément Canada. Qmentum. Programme d'agrément de base – Normes. Ottawa, ON : Agrément Canada; 2013. Disponible à : <https://www3.accreditation.ca/StandardsOnline/stdQmentum.aspx?Std=bnxt5eJx+rSRhcG/s81BWJri9Ww46IAH1BvrPWtjQrbsG4cyjE1Aec/cNcTTffBic9MfX5+NxAnlcQnlXjl1Zw%3D%3D>.
- American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Position statement: Penicillin allergy. Milwaukee, WI : AAAAI; 2016. Disponible à : <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/AAAAI-PAAR-position-statement-9-16.pdf>.
- Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montanez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006a;117(2):404-10.
- Antunez C, Fernandez T, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, et al. IgE antibodies to betalactams: Relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy* 2006b;61(8):940-6.
- Association canadienne de la protection médicale (ACPM). Prescrire des antibiotiques de façon sécuritaire : tout un défi ! *Perspective* 2016;8(3):17-9.
- Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Munoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: Studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994;49(2):108-13.
- Blanca M, Fernandez J, Miranda A, Terrados S, Torres MJ, Vega JM, et al. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: Clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(2 Pt 1):381-5.
- Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015;24(3):94-105.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol* 2010;63(12):1308-11.
- Comte D, Petitpierre S, Bart P-A, Spertini F. Allergie aux β -lactamines. *Rev Med Suisse* 2012;8:836-42.

- Coombs RRA et Gell PGH. The classification of allergic reactions underlying disease. Dans : Gell PGH et Coombs RRA, réd. *Clinical aspects of immunology*. Oxford, Royaume-Uni : Blackwell Science; 1963 : 317-37.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420-37.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: Questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54(9):999-1003.
- DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, LaPlante KL, May C, Luskin A, et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2008;48(4):530-40.
- Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137(3):301-4.
- Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ). L'implantation du dossier médical électronique dans les cliniques médicales de première ligne au Québec – Guide et outils pour la transition. Westmount, Qc : FMOQ; 2014. Disponible à : http://dme.fmoq.org/assets/LE_guide_gestion_transition.pdf.
- Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;135(3):175-83.
- Gomes E, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71(2):149-61.
- Goodman EJ, Morgan MJ, Johnson PA, Nichols BA, Denk N, Gold BB. Cephalosporins can be given to penicillin-allergic patients who do not exhibit an anaphylactic response. *J Clin Anesth* 2001;13(8):561-4.
- Gruchalla RS et Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354(6):601-9.
- Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, Vervloet D. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45(3):236-9.
- Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:32-46.
- Jodelet D. Représentation sociale : phénomènes, concept et théorie. Dans : Moscovici S, réd. *Psychologie sociale*. Paris, France : Presses Universitaires de France (PUF); 1984 : 357-78.
- Joint Commission. Improving America's hospitals: The Joint Commission's annual report on quality and safety 2007. Oakbrook Terrace, IL : Joint Commission; 2008. Disponible à : http://www.jointcommission.org/assets/1/6/2007_annual_report.pdf.
- Joint Task Force on Practice Parameters. Drug allergy: An updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(4):259-73.e78.
- Kim MH et Lee JM. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6(6):485-95.

- Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: Can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1113-22.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353(23):2442-9.
- Love BL, Mann JR, Hardin JW, Lu ZK, Cox C, Amrol DJ. Antibiotic prescription and food allergy in young children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:41.
- MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: Selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000;9(8):722-6.
- Macy E et Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):790-6.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359(9308):727-32.
- Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45(2):300-27.
- Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(3):671-7.
- National Clinical Guideline Centre (NCGC). Drug allergy: Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. Clinical guideline 183. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/evidence/drug-allergy-full-guideline-193159693>.
- Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombin C, Quirce S. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):438-43.
- Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ). Énoncé de principes sur la documentation des soins infirmiers. Montréal, Qc : OIIQ; 2002. Disponible à : https://www.oiiq.org/sites/default/files/173_enonce_de_principes.pdf.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Selon une nouvelle enquête réalisée en Europe par l'OMS, les pharmaciens jouent un rôle déterminant dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Communiqué de presse. Copenhague, Danemark : Bureau régional de l'OMS pour l'Europe; 2014. Disponible à : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/263148/Press-release,-Pharmacists-have-decisive-role-in-combating-antibiotic-resistance,-says-new-WHO-European-survey-Fre.pdf?ua=1.
- Ouazana A, François M, Pung R, Dona M, Jami A. Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Étude qualitative. *Rev Fr Allergol* 2015;55(1):13-22.
- Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):323-30.

- Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(3):252-7.
- Posadas SJ et Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37(7):989-99.
- Romano A, De Santis A, Romito A, Di Fonso M, Venuti A, Gasbarrini GB, Manna R. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(5):433-7.
- Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141(1):16-22.
- Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003;33(4):501-6.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47(4):373-80.
- Sanchez-Borges M et Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(1):101-6.
- Sanchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Mayorga C, Torres MJ, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit* 2003;16(3):148-56.
- Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(2):213-7.
- Schatz M, Leung DY, Goldstein S. Consultation and referral guidelines citing the evidence: How the allergist-immunologist can help. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2 Suppl):S495-S523.
- Simons FE, Arduso LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4(2):13-37.
- Terico AT et Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract* 2014;27(6):530-44.
- Tremblay M-E, Closon A, Lebel D, Bussièrès J-F. Prise en charge d'un effet indésirable : comment le documenter dans le dossier-patient ? (2^e partie). *Québec Pharmacie* 2010;57(7):22-8.
- Tyndall J. How low can you go? Towards a hierarchy of grey literature. Alice Springs, Australie : Dreaming 08: Australian Library and Information Association Biennial Conference, 2 au 5 septembre 2008. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20091023215246/http://conferences.alia.org.au/alia2008/papers/pdfs/130.pdf>.