



**HAL**  
open science

# Etude de la prévalence d'allergie croisée entre bêtalactamines chez l'adulte. Optimisation du choix thérapeutique

Abderrahim Abid

► **To cite this version:**

Abderrahim Abid. Etude de la prévalence d'allergie croisée entre bêtalactamines chez l'adulte. Optimisation du choix thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01770741

**HAL Id: hal-01770741**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770741>**

Submitted on 9 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2013

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N°

**Thèse**  
Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée  
Par

**Abderrahim ABID**

Le 21 octobre 2013

**Etude de la prévalence d'allergie croisée entre bêtalactamines chez l'adulte.  
Optimisation du choix thérapeutique.**

Examineurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN	Professeur	Président
M. J-P BERROD	Professeur	Juge
Mme. M-R. LOSSER	Professeur	Juge
Mme. C. MOUTON-FAIVRE	Docteur en médecine	Juge
M. J-M. LALOT	Docteur en médecine	Juge

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI**  
**Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD**  
**Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Assesseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »</li> <li>• « DES Spécialité Médecine Générale »</li> </ul>	<b>Professeur Paolo DI PATRIZIO</b>
- Commission de Prospective Universitaire :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	<b>M. Christophe NEMOS</b>
- Vie Étudiante :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Vie Facultaire :	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Étudiants :	<b>M. Xavier LEMARIE</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -  
 François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de  
 LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
 Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone  
 GILGENKRANTZ  
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques  
 LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre  
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -  
 Michel MERLE  
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -  
 Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-  
 Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT -  
 Michel RENARD - Jacques ROLAND  
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle  
 SOMMELET  
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ -  
 Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## 1. PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**2. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====



## MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

### 4. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

#### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

#### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

#### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

#### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

#### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

#### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

#### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

### 5. MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

#### Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

### 6. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

A notre Maître et Président de thèse

**Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN**

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre thèse.

Nous vous sommes sincèrement reconnaissants pour tout ce que vous nous avez apporté tout au long de ces cinq dernières années.

Nous avons particulièrement apprécié votre disponibilité, votre qualité d'écoute et votre soutien de tous les internes de la spécialité.

A notre Maître et Juge

**Monsieur le Professeur Jean-Paul BERROD**

Professeur d'Ophtalmologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous souhaitons que la conclusion de ce travail s'inscrive dans la poursuite de la collaboration entre nos spécialités.

Que ce travail témoigne de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

**Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER**

Professeur de Réanimation chirurgicale

Nous sommes très honorés de votre présence dans ce jury.

Nous vous sommes reconnaissants de l'attention que vous avez portée à la lecture de ce manuscrit.

Veillez trouver à travers notre travail le témoignage de notre gratitude et de notre profonde estime.

A notre Maître et Tutrice

**Madame le Docteur Claudie MOUTON-FAIVRE**

Praticien hospitalier en Médecine Interne, Immunologie clinique et Allergologie

Vous avez été l'initiateur de ce travail.

Nous vous remercions sincèrement de nous avoir proposé un sujet d'autant plus intéressant qu'il traverse différentes spécialités que sont l'anesthésie, la réanimation, l'allergologie et l'infectiologie.

Nous vous sommes très reconnaissants pour votre investissement, vos conseils et votre patience.

Veillez trouver dans ce travail notre profond respect.

A notre Maître et Tuteur

**Monsieur le Docteur Jean-Marc LALOT**

Praticien Hospitalier en Anesthésie-Réanimation

C'était un immense honneur et un grand plaisir de travailler avec vous, déjà jeune interne, vous m'avez encadré, conseillé et écouté, et voilà que naturellement je me suis tourné vers vous pour accomplir ce travail de thèse.

Nous vous exprimons nos vifs remerciements et notre profond respect.

## **A ma famille**

### **A mes parents**

Jamais je ne pourrai vous remercier de tout ce que vous m'avez offert. Ma gratitude est tellement grande que je perds mes mots.

Je n'aurai pas rêvé avoir des parents meilleurs que vous tellement vous me comblez d'amour, de tendresse et de sérénité, vous êtes un exemple pour moi.

Malgré la distance qui nous sépare, il n'y a pas un instant sans que je ne pense pas à vous.

Que Allah vous protège et vous garde pour nous le plus longtemps possible.

**A la femme de ma vie**, celle qui me remplit de bonheur et de joie, celle qui a fait de moi l'homme le plus heureux au monde. Je te remercie de ton soutien indéfectible et de tes encouragements permanents. Tu as tellement de qualités.

**A ma fille Manelle**, ton sourire me fait oublier toutes les tracasseries de la vie.

Tu es encore petite mais o combien importante dans ma vie.

**A mes frères et sœurs**, je pense à vous, à vos enfants. Ma réussite est la vôtre.

**A mes beaux-parents**, je vous remercie de m'avoir accueilli bras ouverts dans votre famille.

**A Nico**, tiens bon et garde toujours ton objectif devant.

## **A mes amis**

J'ai une pensée particulière, pleine de tendresse pour chacun de mes amis, depuis mon arrivée à la faculté de médecine jusqu'à ce jour.

Chacun m'a apporté quelque chose qui a rendu ma vie plus agréable.

Merci à vous tous sans exception.



A Mes collègues

**A Messieurs les docteurs**, qui m'ont accompagné tout le long de ma formation d'interne, ma gratitude est immense.

**Aux infirmières, aides-soignantes et ASH**, que j'ai pu fréquenté et apprécié tout au long de ces cinq années.

**A mes Co-internes**, avec qui j'ai partagé des moments très agréables.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

# SOMMAIRE

## Liste des figures, tableaux et graphiques 19

### I. INTRODUCTION

### II. CONSEQUENCES D'UNE ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE INADAPTEE DANS LE CAS D'UN TRAITEMENT ALTERNATIF A UNE $\beta$ -LACTAMINE : A PROPOS DE

#### DEUX CAS 22

##### 1. INTRODUCTION 22

##### 2. CAS N1 : MENINGITE A PNEUMOCOQUE ET ALLERGIE AUX $\beta$ -LACTAMINES 23

- OBSERVATION 23

- DISCUSSION 25

##### 3. CAS N2 : PERITONITE AIGUE COMMUNAUTAIRE A PSEUDOMONAS AERUGINOSA ET ALLERGIE AUX $\beta$ -LACTAMINES. 27

- OBSERVATION 27

- DISCUSSION 29

### III. LES BETALACTAMINES 30

##### 1. HISTORIQUE 31

##### 2. GENERALITES 33

##### 3. RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

##### 4. CLASSIFICATION 35

- DERIVES DE L'ACIDE 6-AMINO-PENICILLANIQUE 35

- DERIVES DE L'ACIDE 7-AMINO-CEPHALOSPORANIQUE 44

- MONOBACTAMES 49

### IV. L'ALLERGIE AUX BETALACTAMINES 50

##### 1. GENERALITES 50

- DEFINITIONS 50

- MECANISME DE L'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE 51

##### 2. EPIDEMIOLOGIE 53

<b>3. DIAGNOSTIC D’HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE IGE-DEPENDANTE AUX BETALACTAMINES</b>	<b>54</b>
• L’EVALUATION CLINIQUE	54
• LES TESTS CUTANES	55
• LES PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES ET LES TESTS IN VITRO	58
• TEST DE REINTRODUCTION ORALE	60
<b>4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE</b>	<b>60</b>
<b>5. TRAITEMENT DES REACTIONS D’HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE</b>	<b>62</b>
<b><u>V. L’ETUDE</u></b>	<b>64</b>
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>64</b>
<b>2. OBJECTIF DE L’ETUDE</b>	<b>64</b>
<b>3. POPULATION ET METHODE</b>	<b>65</b>
<b>4. RESULTATS</b>	<b>67</b>
<b>5. DISCUSSION</b>	<b>74</b>
• REACTION CROISEE ENTRE PENICILLINES ET CEPHALOSPORINES	74
• REACTION CROISEE ENTRE CEPHALOSPORINES ET PENICILLINES	80
• REACTIONS CROISEES ENTRE CEPHALOSPORINES	81
• REACTION CROISEE ENTRES PENICILLINES ET CARBAPENEMES	84
<b><u>VI. CONCLUSION</u></b>	<b>87</b>
<b><u>VII. BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>89</b>

## Liste des figures, tableaux et graphiques

Figure 1. Découverte de la pénicilline.

Figure 2. Cycle  $\beta$ -lactame.

Figure 3: Structure de base des pénicillines, céphalosporines et monobactame (azétidin-2-one).

Figure 4. Dérivé de l'acide 6-amino-pénicillanique.

Figure 5. Schéma de base de pénicillines.

Figure 6. Structure des pénicillines G, V et M.

Figure 7. Structures des aminopénicillines et leurs métabolites.

Figure 8. Structure des carboxypénicillines.

Figure 9. Structure des uréidopénicillines.

Figure 10. Structure des amidinopénicillines.

Figure 11. Structure des pénicillines sulfones.

Figure 12. Structure de carbapénème.

Figure 13. Structure de l'oxapénème.

Figure 14. Structure de dérivé de l'acide 7-amino-céphalosporanique.

Figure 15. Structure chimique des céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération.

Figure 16. Structure de monobactame.

Figure 17. Relation structure-activité de l'aztréoname.

Figure 18 : schéma de la physiologie de l'hypersensibilité immédiate.

Figure 19. Consommation d'antibiotiques par habitant et par jour en Europe et en Australie.

Figure 20. Exemple d'algorithme décisionnel pour l'exploration de réaction d'HSI à l'antibiotique. (D'après Torres et al)

Figure 21. Structure chimique de l'amoxicilline, céfalothine et céfamandole. Figure

22. Schéma des molécules partageant la même chaîne latérale R1. (D'après Hasdenteufel)

Figure 23. Comparatif des radicaux R1 et R2 des céphalosporines. (D'après Hasdenteufel)

Tableau 1. Classification des dérivés 6-amino-pénicillaniques (d'après Cavallo 1).

Tableau 2. Spectre d'activité des céphalosporines (d'après Carvalho 1). Tableau 3. Classification de Ring et Messmer.

Tableau 4. Concentrations maximales recommandées des BLs pour la réalisation des tests cutanés.

Tableau 5. Mode et temps de prélèvements sanguins des marqueurs de l'anaphylaxie.

Tableau 6 : Les caractéristiques de la population étudiée.

Tableau 7. Les caractéristiques des réactions d'HSI IgE-dépendante.

Tableau 8 : Les symptômes cliniques en fonction de la voie d'administration de la  $\beta$ -lactamine responsable de la réaction d'HSI IgE-dépendante.

Tableau 9. Sensibilité croisée amoxicilline-céphalosporines des patients allergiques à l'amoxicilline.

Tableau 10. Résumé des différents taux d'allergie croisée entre les bêtalactamines.

Tableau 11. Taux d'allergie croisée entre pénicillines (amoxicilline et pénicilline G) et céphalosporines dont la R1 est similaire.

Tableau 12. Tableau résumant les principales études concernant l'allergie croisée entre carbapénème et pénicilline.

Graphique 1 : Répartition des patients selon l'antibiotique incriminé dans la réaction D'HSI IgE-dépendante.

## Introduction

Les  $\beta$ -lactamines représentent la famille d'antibiotique la plus prescrite au monde, elles représentent jusqu'à 70 % des antibiotiques prescrits en France (voir figure 19).

Néanmoins, cette famille d'antibiotique constitue la première cause de réactions allergiques médicamenteuse au monde (1)(2)(3).

La prescription d'une  $\beta$ -lactamine dans le cadre d'une allergie à une autre molécule de la famille des  $\beta$ -lactamines pose une réelle difficulté thérapeutique notamment dans les situations cliniques où l'alternative à une  $\beta$ -lactamine risque d'être moins efficace, plus coûteuse et comporte plus d'effets secondaires.

Dans ce travail de thèse, l'objectif principal était d'évaluer le taux de sensibilité croisée entre les différents antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines dans l'objectif de :

- Prédire le pouvoir allergénique potentiel de molécules apparentées (pénicillines, carbapénèmes et céphalosporines).
- Proposer des alternatives thérapeutiques appartenant à la même famille d'antibiotique que la molécule responsable d'une hypersensibilité immédiate.

# **Conséquences d'une antibiothérapie probabiliste inadaptée dans le cas d'un traitement alternatif à une $\beta$ -lactamine : à propos de deux cas**

## **1. Introduction**

Une antibiothérapie initiale adaptée à la situation clinique, administrée de façon précoce, constitue un élément primordial de lutte contre les conséquences des infections bactériennes, en termes de mortalité, morbidité et coût de santé publique.

Cette antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de plusieurs éléments : le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection, le site et la gravité de l'infection, les germes ciblés et l'épidémiologie des résistances bactériennes, les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de l'antibiotique choisi, les contre-indications et notamment le risque de choc anaphylactique, etc.

De nombreuses études ont montré que l'antibiothérapie probabiliste était souvent inadaptée notamment pour le choix des antibiotiques (4). Diamantis et al (5) ont évalué la qualité de l'antibiothérapie initiale des infections bactériennes au sein de leur hôpital (hors réanimation), ils ont conclu que cette dernière était inadaptée et inefficace dans 33% des cas, inadaptée mais efficace dans 30% et adaptée dans seulement 37% des cas.

Alvarez-Lerma et al (6) a démontré dans une étude multicentrique incluant 530 patients admis dans 30 services de réanimation pour pneumopathies nosocomiales, que la mortalité attribuée à cette pneumopathie était de 16,2% si l'antibiothérapie initiale était adaptée au germe contre 24,7% dans le cas contraire ( $p = 0,034$ ).

L'impact sur le pronostic vital de l'antibiothérapie probabiliste est clairement établi dans la littérature, ce qui a conduit les différentes sociétés savantes à émettre des recommandations de bonnes pratiques cliniques recouvrant la majorité des situations cliniques. Mais il demeure un certain nombre de questions concernant les alternatives thérapeutiques en cas d'allergie à une  $\beta$ -lactamine, tant pour leur efficacité (souvent non prouvée) quand ils sont proposés, que pour leur indication (allergie vraie à une  $\beta$ -lactamine, l'incidence réelle d'allergie croisée entre BL..) dans des situations d'urgence thérapeutique.



## 2. Cas n °1 : Méningite à pneumocoque et allergie aux $\beta$ -lactamines

- *Observation*

Un homme de 72 ans était pris en charge par le SMUR en mars 2010 à son domicile pour un coma. A l'arrivée du médecin, le patient présentait un score de Glasgow à 9 avec une agitation motrice, sans déficit neurologique focalisé, la température centrale était à 38,9°, sans défaillance hémodynamique.

L'examen clinique a révélé : polypnée à une fréquence respiratoire de 28 par minute, crépitant au niveau de la base pulmonaire gauche avec baisse du murmure vésiculaire en regard, saturation en oxygène de 88%, une hépatomégalie sans splénomégalie ni signe d'hypertension portale.

Aucun signe de purpura fulminant n'a été observé.

L'interrogatoire de son entourage : il s'agit d'un homme qui vit seul depuis le décès de sa femme il y a 2 ans, ancien agriculteur, tendance à l'alcoolisme depuis de nombreuses années, tabagisme actif à 30 paquets-année, sédentaire et obèse modéré, il était traité de façon non continue pour une hypertension artérielle par un IEC et inhibiteur calcique et une dyslipidémie.

Le patient a bénéficié d'une appendicectomie à l'âge de 20 ans, ostéosynthèse de l'avant-bras droit il y a 15 ans.

Sa fille a assuré que son père avait été hospitalisé il y a plus de 30 ans, pendant plusieurs jours dans le service de réanimation à la suite d'un traitement antibiotique par l'amoxicilline pour une pneumopathie aiguë, elle a mentionné le terme de choc et le fait que son père est censé avoir une carte d'allergie le confirmant, cette carte n'a pas été retrouvée ce jour.

L'état du patient nécessitait une intubation trachéale devant l'aggravation du coma, une sédation par propofol/fentanyl et un remplissage vasculaire ont été administrés.

A l'admission dans le service de réanimation, le patient présente une température de 38,9°, une pression artérielle 91/42 et une fréquence cardiaque de 115, une saturation d'oxygène de 93% sous une FIO<sub>2</sub> à 60%.

Les examens complémentaires ont montré : un syndrome inflammatoire biologique, une insuffisance respiratoire aiguë, une insuffisance rénale aiguë modérée d'allure fonctionnelle, des gamma-GT trois fois la normale et une absence de trouble de la crase sanguine.

Une ponction lombaire a été réalisée sans attente, qui a révélé un liquide céphalo-rachidien trouble, non hémorragique, l'examen direct a confirmé la présence de Cocci gram positif en chaînette avec une hyper cellularité (850 éléments/mm<sup>3</sup>).

Un TDM a été réalisé secondairement qui a confirmé l'absence d'effet de masse ou d'abcès cérébral et la présence d'une opacité basale gauche.

Certes le diagnostic de méningo-encéphalite à pneumocoque compliquant une pneumopathie aiguë communautaire basale gauche a été retenu sans difficulté devant de nombreux éléments convergeant dans ce sens, le choix de l'antibiothérapie présentant quelques incertitudes.

Etant donné les antécédents allergique du patient, une association fosfomycine (4 g x4/j) - vancomycine (dose de charge de 15 mg/kg puis 40 mg/kg/j adaptée aux doses résiduelles) a été préférée -à une association C3G- vancomycine d et - à l'association rifampicine-vancomycine devant le risque d'hépatotoxicité de la rifampicine dans un contexte de foie stéatosique alcoolique. Cette antibiothérapie a été administrée 35 min après l'admission à l'hôpital et 2h20 après l'appel au 15 de sa fille.

Une corticothérapie par dexaméthasone a été débutée et une prévention du delirium tremens et une équilibration hydro-électrolytique instaurées.

La sédation était arrêtée deux heures après l'admission en réanimation.

L'évolution initiale (H+48) était caractérisée par la persistance du coma (score de Glasgow à 5), persistance du syndrome fébrile clinique et biologique, une légère amélioration de la fonction respiratoire (baisse de la FIO<sub>2</sub> à 45%, ainsi qu'une augmentation de la perfusion artérielle en oxygène à 67 mm hg) et une régression de l'insuffisance rénale.

Devant cette évolution atypique une nouvelle ponction lombaire était réalisée, cette ponction a montré un liquide toujours trouble, une cellularité à 420 éléments/mm<sup>3</sup> (rappelons que la cellularité était à 850 éléments/mm<sup>3</sup> à l'admission) avec une coloration gram négatif au direct.

L'antibiogramme initial (reçu au cours de J+2 de l'admission) montrait un pneumocoque de sensibilité non diminué à la pénicilline avec une CMI = 0,05 mg/ml et une CMI pour le ceftriaxone <0,5 mg/ml. Une sensibilité à la vancomycine et la fosfomycine.

La poursuite de la même antibiothérapie était décidée.

Après six jours de traitement, devant l'absence d'amélioration franche de l'état neurologique du patient (score de Glasgow varie entre 6 et 8), une imagerie cérébrale était réalisée, cette imagerie a montré de multiples zones hypodenses de petites tailles avec prise de contraste périphérique correspondant à un empyème extradural disséminé, un monitoring de la pression intracrânienne révélant une pression intracrânienne à 25 mm hg.

La rifampicine (10 mg/kg/12h) était alors ajoutée après concertation avec les infectiologies et en conformité avec les recommandations adaptées à la flore bactérienne locale (antibioguide : Référentiel Lorrain d'antibiologie en établissement de soins).

A J+10 de l'admission et H+48 de la dernière antibiothérapie, une ponction lombaire de contrôle a révélé un liquide céphalo-rachidien clair, cellularité à 9 éléments/mm<sup>3</sup> et absence de germes au direct et en culture. On a constaté de façon concomitante une nette amélioration sur le plan pulmonaire.

Cependant, les premiers signes de réveil sont apparus à J+19 de l'admission, soit 13 jours après la trithérapie anti-pneumococcique, la trachée a pu être extubée à J+32, le patient transféré aux soins continus à J40 puis en centre de rééducation. Il a rejoint son domicile à J+200 environ.

L'évaluation cognitive réalisée à distance (au centre de rééducation) a montré des troubles cognitifs de type perte de mémoire, troubles de concentration et un ralentissement psychomoteur rendant l'autonomie du patient incertaine.

- *Discussion*
- bénéfice d'un traitement adapté précoce :

De nombreuses études ont montré un lien entre l'évolution clinique et la précocité d'un traitement adapté lors des méningites bactériennes chez l'adulte, ainsi Lepur et al (7) ont réalisé une étude rétrospective entre 1990 et 2004 incluant 286 patients âgés de plus de 14 ans atteints d'une méningite bactérienne aiguë communautaire. Ils ont évalué le lien entre l'administration d'antibiotiques (association ceftriaxone-vancomycine ou cefotaxime-vancomycine) et l'évolution de la maladie et ceci lors des trois phases de la prise en charge : le début des symptômes, le début des troubles neurologiques et lors de l'admission à l'hôpital.

Ils ont conclu que dans 43,7% des cas, il existe un lien entre l'allongement du délai d'administration d'une antibiothérapie adaptée et l'évolution défavorable de la maladie (séquelles neurologiques), par contre une antibiothérapie adéquate précoce par rapport au début des signes cliniques était un facteur indépendant d'évolution favorable (OR =11.19 ; IC 95% [4,37-32,57] p<0,001).

Dans une étude prospective incluant 156 patients admis en soins intensifs pour une méningite bactérienne aiguë communautaire à pneumocoque (8), Auburtin et al ont conclu qu'un délai

de plus de trois heures entre l'admission à l'hôpital et l'administration d'antibiotiques était un facteur indépendant de mortalité à trois mois (OR =14.12 [3.93-50.9] p<0,0001).

A travers ces deux études l'intérêt d'une antibiothérapie adaptée lors de la méningite bactérienne et le délai de son administration représentent des éléments majeurs dans la bonne évolution de la maladie.

- Recommandations d'antibiothérapie probabiliste d'une méningite bactérienne :

Les méningites bactériennes constituent une urgence thérapeutique associée à une mortalité et une morbidité élevées (respectivement 20% et 30% chez l'adulte en France).

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques proposées lors de la conférence de consensus de la SPLIF de 2008 par la majorité des sociétés savantes françaises et internationales (9) préconisent l'utilisation d'une C3G en première intention lors des méningites aiguës à pneumocoque non graves et l'association C3G-vancomycine si coma et/ou déficit neurologique focal.

En revanche, aucune société savante n'a recommandé une alternative de façon certaine et pérenne à la C3G en cas d'allergie à cette dernière ou une  $\beta$ -lactamine. Ce constat laisse les praticiens devant un flou thérapeutique les conduisant à poser de nombreuses interrogations et à rechercher la réponse dans les différentes publications scientifiques ou les recommandations locales (Référentiel Lorrain d'Antibiologie en établissement de soins par exemple).

En analysant la littérature internationale, de nombreuses molécules ont été testées, mais pour la majorité d'entre elles, l'ont été en association avec une C3G. Ce choix est éthiquement compréhensible car bien sûr il n'existe pas d'essai randomisé évaluant un antibiotique versus placebo ou un antibiotique versus C3G, ce qui peut conduire à une perte de chance pour le patient. En effet, la majorité des études sont expérimentales.

En 2004, Kim et al (10) a comparé sept régimes thérapeutiques sur une souche de pneumocoque résistant à la pénicilline chez le lapin, il a conclu que l'association méropénème-vancomycine était comparable à l'association ceftriaxone-vancomycine (p=0,054) et l'association ceftriaxone-rifampicine était supérieure aux associations ceftriaxone-vancomycine et méropénème-vancomycine. D'autres études ont apporté la supériorité de l'association ceftriaxone-rifampicine aux autres associations.

Concernant les fluoroquinolones, Flatz et al (11) dans un modèle expérimental chez le lapin, il a été montré que l'association ceftriaxone-lévofloxacine était synergique et réduisait la résistance des bactéries.

La daptomycine a été testée dans un modèle expérimental utilisant une souche de pneumocoque résistant à la pénicilline et significativement supérieure à l'association ceftriaxone-vancomycine (12).

La fosfomycine étant naturellement active contre les cocci gram positif et notamment les pneumocoques, est indiquée dans le traitement des méningites nosocomiales à staphylocoques. Elle présente une bonne diffusion dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais ceci ne répond pas à notre question, quel antibiotique utiliser lors d'allergie à une  $\beta$ -lactamine ?

Dans le cas de notre patient, nous avons pris la décision de suivre les recommandations du Référentiel Lorrain d'Antibiologie et nous avons choisi une association vancomycine-fosfomycine complétée dans un deuxième temps par la rifampicine.

Cette stratégie thérapeutique s'est avérée a posteriori non optimale pour notre patient, sachant que l'évolution clinique des méningites dépend d'une antibiothérapie efficace dans les 48 premières heures, la stérilisation du LCR (concernant notre patient) était obtenue à J+6 de l'admission, ce qui explique le retard à la guérison, l'allongement de la durée d'hospitalisation globale et la persistance de quelques séquelles.

### **3. Cas n °2 : Péritonite aigue communautaire à pseudomonas aeruginosa et allergie aux $\beta$ -lactamines.**

- *Observation*

Il s'agit d'une femme de 69 ans, hospitalisée en réanimation chirurgicale devant un tableau de choc septique sur péritonite aigue.

Les antécédents étaient marqués par : un diabète non insulino-dépendant mal équilibrée (Hb glyquée A1c = 9 %), hypertension artérielle, insuffisance veineuse chronique, obésité (IMC = 37) et sédentarité.

La patiente vivait en couple et avait trois enfants.

Elle se plaignait depuis 7 jours de troubles du transit à type de constipation et de douleurs abdominales de plus en plus violentes. Dans la nuit son mari appelle le 15 devant des troubles de la conscience.

A l'arrivée du SMUR, la patiente est inconsciente (Glasgow 5), pression artérielle imprenable, tachycardie à 130 battements /minute, polypnée à 22/minute et une fièvre à 39,5°. L'examen clinique a révélé un abdomen dur, une absence de bruits hydro-aériques.

L'interrogatoire du mari indique de multiples interventions chirurgicales : appendicectomie, cholécystectomie il y a quatre ans et chirurgie des deux genoux, de nombreuses hospitalisations en diabétologie pour des ulcères veineux des deux membres inférieurs, mais surtout un œdème de *Quincke* suite à la prise de l'amoxicilline qui a nécessité une hospitalisation en soins continus il y a 20 ans et confirmé par des tests cutanés, malheureusement le mari ne connaît pas la nature des antibiotiques autorisés.

La prise en charge initiale consistait en un remplissage vasculaire massif par des colloïdes, mise en route d'une perfusion continue de noradrénaline, protection de voies aériennes supérieures par mise en place d'une sonde d'intubation oro-trachéale en séquence rapide et ventilation mécanique. La patiente est transférée en réanimation sans attente.

A l'admission en réanimation, les premiers examens révèlent un syndrome inflammatoire biologique important, une acidose lactique à 7,20, lactate sanguin à 8 mg/ml, la fonction rénale et hépatique étaient conservées. La TDM abdominale a mis en évidence une perforation diastasiq ue caecale secondaire à une occlusion sur bride.

La réanimation était poursuivie par un remplissage vasculaire, une équilibre hydro électrolytique, une majoration de la noradrénaline et mise en place d'antibiothérapie probabiliste par ciprofloxacine (400 mg x 2 /j) associée à la gentamycine (5 mg/kg/j adaptée aux doses résiduelle).

La prise en charge chirurgicale en urgence consistait en une intervention de type Hartman avec un lavage péritonéal et des prélèvements bactériologiques locaux.

L'évolution initiale est caractérisée par une dégradation clinique avec l'apparition d'un syndrome de défaillance multi viscérale avec atteinte cardiaque (myocardite septique), rénale (nécessitant une hémodialyse continue), hématologique avec une CIVD nécessitant la transfusion de culots globulaires rouges, de facteurs de la coagulation et de plaquettes.

Les prélèvements bactériologiques revenaient positives à *Pseudomonas aeruginosa* résistant au ciprofloxacine, intermédiaires aux ceftazidime, sensibles aux imipénèmes et aux macrolides.

Les anciens comptes rendus d'hospitalisation en diabétologie montraient que la patiente était porteuse d'un *Pseudomonas aeruginosa* intermédiaire à la ciprofloxacine et aux C3G.

Devant l'aggravation de l'état clinique de la patiente et en concertation avec les infectiologies de l'établissement, l'imipénème a été introduit en remplaçant les quinolones, en association avec un macrolide.

H+72 de la nouvelle antibiothérapie, les hémocultures se sont stérilisées, le syndrome inflammatoire biologique a amorcé sa régression.

L'état clinique de la patiente s'est amélioré progressivement à partir de J+10, avec un sevrage des amines à J+18 de l'admission et un sevrage de la ventilation mécanique à j+23 de l'admission.

La patiente a été transférée en soins intensifs où elle a développé un nouveau choc septique à point départ pulmonaire à J+ 45 de l'admission initiale qui a finalement conduit à son décès.

- *Discussion*

Les péritonites représentent une urgence médico-chirurgicale avec une mortalité allant jusqu'à 50% dans certaines séries. De nombreux facteurs rentrent dans ce pronostic : âge avancé, pathologies associées, immunodépression, dénutrition, etc. Une antibiothérapie initiale inadaptée et le retard à l'intervention chirurgicale sont deux facteurs de gravité et de mortalité.

L'importance d'une antibiothérapie initiale adaptée en association avec la réanimation symptomatique influence le pronostic vital, Bourguignon et al (13) ont retrouvé chez 42 patients hospitalisés en réanimation pour une péritonite postopératoire, une surmortalité dans le groupe de patients qui n'ont pas bénéficié d'une antibiothérapie initiale adaptée au germe par rapport au groupe de patients bénéficiant d'une antibiothérapie initiale adaptée au germe à posteriori (64% et 40% de mortalité respectivement). Ce constat est confirmé dans de nombreuses études.

Dans ce cas clinique, le choix de l'antibiothérapie initiale s'est porté sur une association de ciprofloxacine et d'aminoside pour le traitement de péritonite aigue communautaire en tenant compte de la balance bénéfice/risque entre le risque d'allergie croisée entre l'amoxicilline et une autre  $\beta$ -lactamine, et l'émergence d'une souche bactérienne résistante telle que le *pseudomonas aeruginosa*, tout en restant en conformité avec les recommandations de bonnes pratiques dans cette situation.

A posteriori, cette antibiothérapie probabiliste s'est avérée inadaptée et a accentué le mauvais pronostic de la patiente, ce qui a conduit les réanimateurs à se tourner vers une  $\beta$ -lactamine sensible au germe et à reconsidérer cette balance bénéfice/risque.



# Les bêtalactamines

## 1. Historique :

Alexander Fleming (1881-1956) biologiste et pharmacologue écossais, en menant ces travaux sur les agents antibactériens, a découvert en 1922 le premier antibiotique naturel présent dans les sécrétions nasales et lacrymales. Six ans plus tard (septembre 1928), après avoir mis en culture des staphylocoques, il s'est absenté plusieurs jours. A son retour, il a remarqué que nombreuses de ces cultures avaient été contaminées par une moisissure d'un blanc verdâtre entouré d'un halo blanc, délimitant une zone où les bactéries ne s'étaient pas développées (Figure 1).

Cette moisissure provenait d'un champignon microscopique qui faisait l'objet d'étude de son voisin de paillasse, un jeune chercheur irlandais, pour sa capacité à provoquer des allergies chez les patients asthmatiques. C'est alors que Fleming a eu le génie de comprendre qu'il détenait là un agent capable de neutraliser les bactéries et sauver des nombreuses vies.

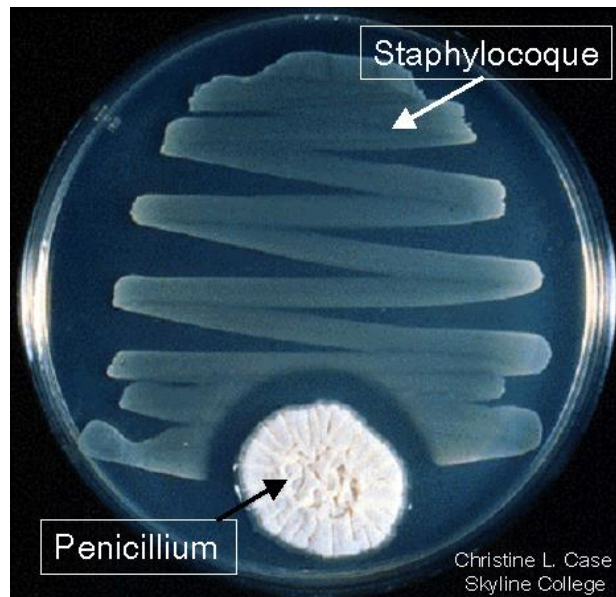
Il isolait un extrait de la moisissure, il l'identifiait correctement comme appartenant à la famille de *Penicillium notatum* et appelait cet agent *pénicilline*. Cette découverte lui a valu le prix Nobel en 1945.

A.Fleming était le premier à concentrer cette substance, décrire son effet bactéricide, mais il n'était pas celui qui a conduit le développement de la pénicilline et son utilisation chez l'humain.

En effet, en 1929 il publiait dans le British Journal of Experimental Pathology un article qui a attiré peu d'attention jusqu'à 1938, et un certain Howard Florey, qui dirigeait une grande équipe de chercheurs à la Sir William Dunn School of Pathology de l'université d'Oxford, et à leur tête le brillant chimiste Ernst Chain et Norman Heatley. Peu de temps après l'équipe de Florey a mis en point une méthode pour obtenir enfin la pénicilline sous forme stable et utilisable chez l'homme, c'était en 1940.

Après plusieurs essais cliniques, le premier cas de septicémie à staphylocoque fut traité en 1941 avec succès, suivi d'une production massive par les alliées en 1943 permettant de sauver des milliers de soldats.

Figure 1. Découverte de la pénicilline.



La découverte de Fleming en 1928 a marqué le début des antibiotiques modernes. Une fois la structure biochimique du noyau bêtalactame a été déterminée avec précision en 1959, des modifications appliquées à cette structure ont permis de fabriquer des nouveaux antibiotiques semi-synthétiques avec des propriétés antibactériennes encore plus étendues et plus efficaces. Ainsi devant l'émergence de souches de staphylocoques résistantes sécrétant de pénicillinases, la méthicilline était commercialisée en 1960, oxacilline en 1962. D'autres pénicillines ont vu le jour afin de répondre à deux problématiques majeures : a) produire des pénicillines actives sur les bactéries à gram négatif, b) mener la bataille contre le développement de bactéries de plus en plus résistantes à la pénicilline.

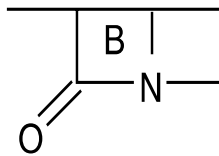
On note la commercialisation d'ureidopénicilline en 1981, carbapénèmes en 1985, monobactames en 1986, des associations telles que amoxicilline-acide clavulanique en 1984 , ampicilline-sulbactam 1986, pipéracilline-tazobactam en 1993.

Les céphalosporines ont été isolées des cultures de *Cephalosporium acremonium* issues d'égouts de Cagliari en Sardaigne en 1948 par le scientifique Italien Giuseppe Brotzu mais les chercheurs de Sir William Dunn School of Pathology de l'Université d'Oxford ont isolé la céphalosporine C en 1962, la première céphalosporine est apparue sur le marché (la céphalotine) en 1964.

## 2. Généralités

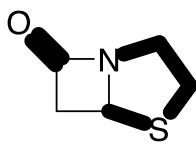
Les bêtalactamines (BLs) constituent la famille d'antibiotiques la plus prescrite en France, elles regroupent différentes classes d'antibiotiques caractérisées par une structure chimique de base commune, contenant un noyau bêtalactame. (Figure 2)

Figure 2. Cycle  $\beta$ -lactame.

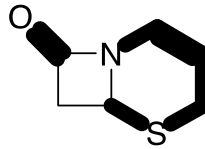


A partir de cette structure commune on peut distinguer trois grand groupes ou classes d'antibiotiques au sein des BL : les pénicillines (dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique), les céphalosporines (dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique) et les monobactames. (Figure 3)

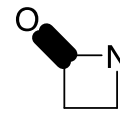
Figure3: Structure de base des pénicillines, céphalosporines et monobactame (azetid-2-one).



*Pename*



*Céphème*



*Azetid-2-one*

Toutes ces molécules ont à la fois des caractéristiques communes et des particularités propres à chaque classe qui a rendu cette grande famille d'antibiotiques très largement indiquée.

Les BLs sont caractérisées par une absorption digestive médiocre, ce qui explique qu'un grand nombre d'antibiotiques de cette famille n'est disponible que par voie parentérale et que les concentrations sériques sont souvent plus faibles par voie orale que par voie veineuse. La demi-vie d'élimination des BL à l'exception de ceftriaxone est courte (1 à 2 heures) ce qui conduit à une administration répétée allant jusqu'à 6 administrations par jour pour certaines molécules. L'élimination des BL est essentiellement rénale ce qui nécessite une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. La diffusion tissulaire des BL est globalement satisfaisante à l'exception du LCR, l'œil, la prostate et l'os. Dans le LCR la diffusion des BL varie d'une molécule à une autre.

### **3. Notion de relation structure-activité**

Le terme de relation structure-activité décrit la relation existante entre la structure chimique d'une molécule et ces propriétés pharmacologiques. Initialement ce concept était utilisé par l'industrie pharmaceutique pour la conception de nouvelles entités chimiques à partir de molécules déjà connues (comme exemple ; la production d'Esoméprazole à partir d'oméprazole).

L'intérêt de cette méthode (relation structure-activité) en allergie médicamenteuse ouvre un champ nouveau d'application à la recherche du lien entre les propriétés tridimensionnelles d'une molécule et son pouvoir allergénique.

Dans notre travail, nous allons développer le lien entre la survenue d'une sensibilité croisée entre les antibiotiques de la famille de  $\beta$ -lactamine et leur ressemblance chimique.

L'exploration d'une allergie médicamenteuse à une  $\beta$ -lactamine basée sur la relation structure-activité, permet d'avoir une meilleure visibilité concernant le risque de survenue d'allergie croisée, car suivant les substitutions effectuées sur les atomes carbone du noyau  $\beta$ -lactame, le risque allergénique est plus ou moins important.

Les différentes applications de cette notion seront illustrées dans notre étude (chapitre V).

## 4. Classification

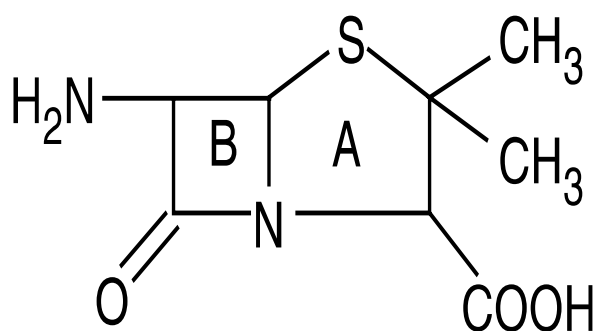
De nombreuses classifications étaient proposées pour classer les BL, soit en se référant à la structure fondamentale de l'enzyme basé sur la séquence peptidique du site enzymatique ou sur la séquence totale du gène codant la BL, soit à une classification fonctionnelle par groupe en fonction du spectre d'activité (14)(15)(16).

Dans notre travail nous allons développer une classification structurale basée sur le noyau commun des BLs selon la méthode de relation structure-activité qui permet de distinguer trois groupes de classes d'antibiotiques ;

- *Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique*

Cette classe de BL est caractérisée par l'association d'un cycle  $\beta$ -lactame à un noyau thiazolidine (Figure 4) et peut être divisée en trois sous groupes ; les pénèmes (pénicillines), les pénèmes (carbapénèmes) et les clavames (acide clavulanique) Tableau 1.

Figure 4. Dérivé de l'acide 6-amino-pénicillanique.



A cycle thiazolidine  
B cycle  $\beta$ -lactame

Tableau 1. Classification des dérivés 6-amino-pénicillaniques (d'après Cavallo 1).

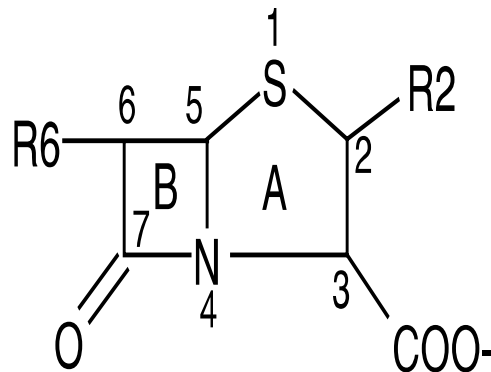
Pénames		
<i>Pénicillines sensibles aux pénicillinases : pénicillines G et V</i>		
Pénicillines G (benzylpénicilline)	Pénicilline G Diamant® (i.m., i.v.) Pénicilline G Panpharma® (i.m., i.v.)	Bactéries à Gram positif, coques à Gram négatif
Pénicillines G (formes retard)	Benzathine benzylpénicilline Panpharma® (i.m.)	Bactéries à Gram positif, coques à Gram négatif
Sels de benzylpénicilline	Biclinocilline® (i.m.) Extencilline® (i.m.)	
Pénicilline V (forme orale)	Oracilline® (per os)	Bactéries à Gram positif, coques à Gram négatif
Phénoxyéthylpénicilline	Ospen® (per os)	
<i>Pénicillines antistaphylococciques résistantes aux pénicillinases : pénicillines M semi-synthétiques</i>		
Cloxacilline	Orbéline® (i.m., i.v., per os)	Spectre de la pénicilline G mais moins actives.
Oxacilline	Bristopen® (i.m., i.v., per os)	Non inactivées par les pénicillinases du staphylocoque
<i>Pénicillines à large spectre (ampicilline et apparentés)</i>		
Ampicilline	Totapen® (i.m., i.v., per os)	Actives sur certains bacilles à Gram négatif mais inactivées par les pénicillinases y compris celle du staphylocoque Inactives sur les bacilles à Gram négatif naturellement producteurs de céphalosporinases (certaines entérobactéries, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> )
Dérivés libérant de l'ampicilline in vivo		
Bacampicilline	Bacampicine®, Penglobe® (per os)	
Pivampicilline	ProAmpi® (per os)	
Équivalent non transformé en ampicilline	Bristamox®, Gramidil®, Hiconcil® (per os)	
Amoxicilline	Agram®, Amodex®, Bactox® (i.m., i.v., per os)	
<i>Pénicillines actives sur Pseudomonas aeruginosa</i>		
Carboxypénicillines : ticarcilline	Ticarpen® (i.m., i.v.)	Actives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Urédopénicillines :		
mezlocilline	Baypen® (i.m., i.v.)	
pipéracilline	Pipérilline® (i.v.)	
<i>Amidinopénicillines</i>		
Pivmecillinam (libère du mécilinam in vivo)	Selexid® (per os)	Essentiellement actif sur les entérobactéries
<i>Pénicillines sulfones</i>		
Ampicilline + sulbactam	Unacim® (i.m., i.v.)	Faible activité antibactérienne Utilisées comme inhibiteur de β-lactamases en association avec une autre β-lactamine (ampicilline + sulbactam, pipéracilline + tazobactam)
Pipéracilline + tazobactam	Tazocilline® (i.v.)	
<b>Carbapénèmes</b>		
Imipénème + cilastatine	Tienam® (i.v.)	Spectre large
méropénème*		Grande stabilité vis-à-vis des β-lactamases
<b>Oxapénames ou clavames (acide clavulanique)</b>		
Amoxicilline + acide clavulanique	Augmentin® (per os, i.m., i.v.)	Faible activité antibactérienne Utilisés comme inhibiteur de β-lactamases en association avec une autre β-lactamine (amoxicilline ou ticarcilline + acide clavulanique)
Ticarcilline + acide clavulanique	Claventin® (i.m., i.v.)	

\* non commercialisé ; i.m. : voie intramusculaire ; i.v. : voie intraveineuse.

- Les pénicillines :

Cette famille d'antibiotiques est caractérisée par la présence d'un noyau péname, constitué d'un noyau  $\beta$ -lactame associé à un pentacycle saturé et d'un radical fixe (R6) sur le carbone numéro 6 (Figure 5).

Figure 5. Schéma de base de pénicillines.



Les pénicillines peuvent être classées en cinq sous-groupes ; les pénicillines G, les pénicillines M, les amidinopénicillines, les pénicillines à large spectre et les pénicillines sulfones.

✓ Les pénicillines G et ses dérivés

les pénicillines G ou la benzylpénicilline est caractérisée par la présence d'un acide phénylacétique en position 6 qui constitue la chaîne latérale (Figure 5). Cette chaîne peut être modifiée par la liaison d'un atome d'oxygène conduisant à la formation des pénicillines V, qui sont des molécules plus stable et partiellement absorbé par la barrière digestive.

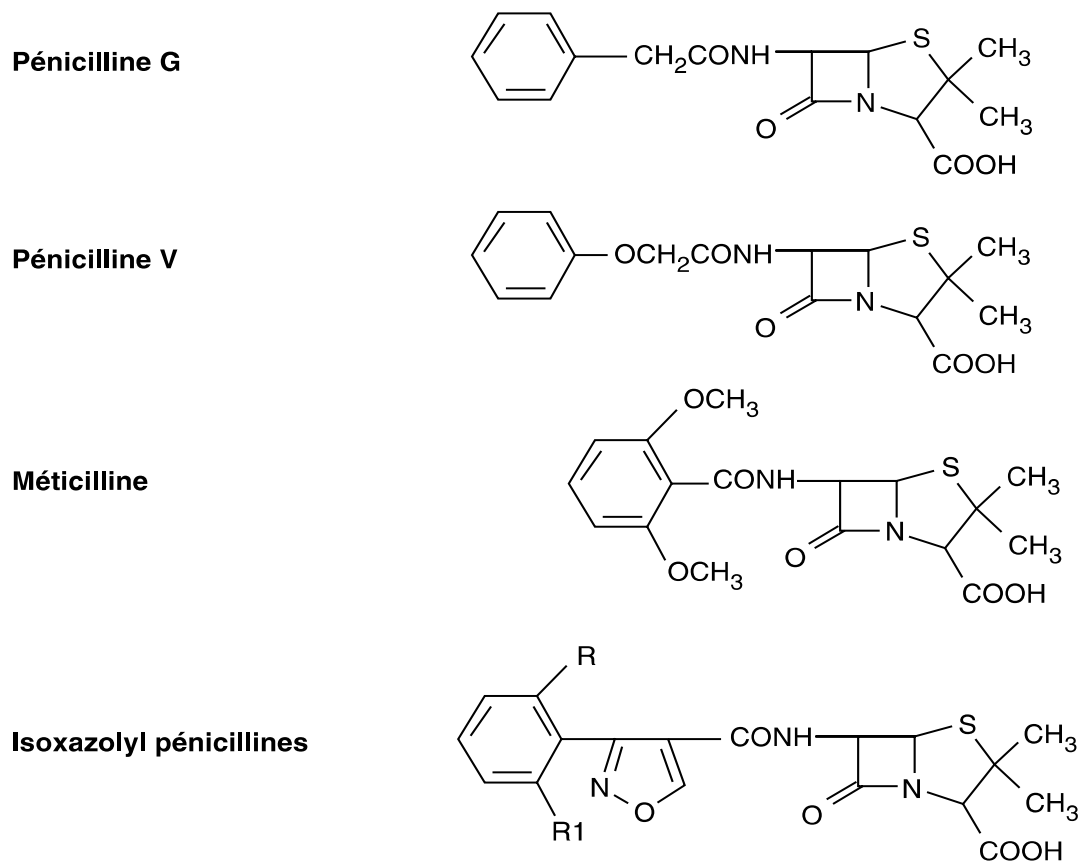
Cette classes de pénicillines est naturellement bactéricide pour les espèces suivantes; Streptocoques, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogènes, Bacillus anthracis, Streptobacillus moniliformis, Niesseriaméningitidis, Pasteurella, moraxella, Clostridium sp, Borrelia et Leptospira.

D'autres espèces sont naturellement résistants telles que ; Staphylocoques, Moraxella catarrhalis, Mycobactéries, Mycoplasma, Chlamydiae, légionella, les BGN et les aérobies strict non fermentaires.

✓ Les pénicillines M

Ces pénicillines sont obtenues par l'insertion en position 6 de nouvelles chaînes latérales dans le but de contrer la résistance acquise des staphylocoques pour les pénicillines G et V en empêchant la liaison des pénicillinases au noyau  $\beta$ -lactame. Cependant les pénicillines M ont un spectre très étroit et sont indiquées dans le traitement des infections à staphylocoques aureus méthicilline sensible (Figure 6).

Figure 6. Structure des pénicillines G, V et M.



- |                   |        |         |
|-------------------|--------|---------|
| • Oxacilline      | R = H  | R1 = H  |
| • Cloxacilline    | R = Cl | R1 = H  |
| • Dicloxacilline  | R = Cl | R1 = C1 |
| • Flucloxacilline | R = Cl | R1 = F  |

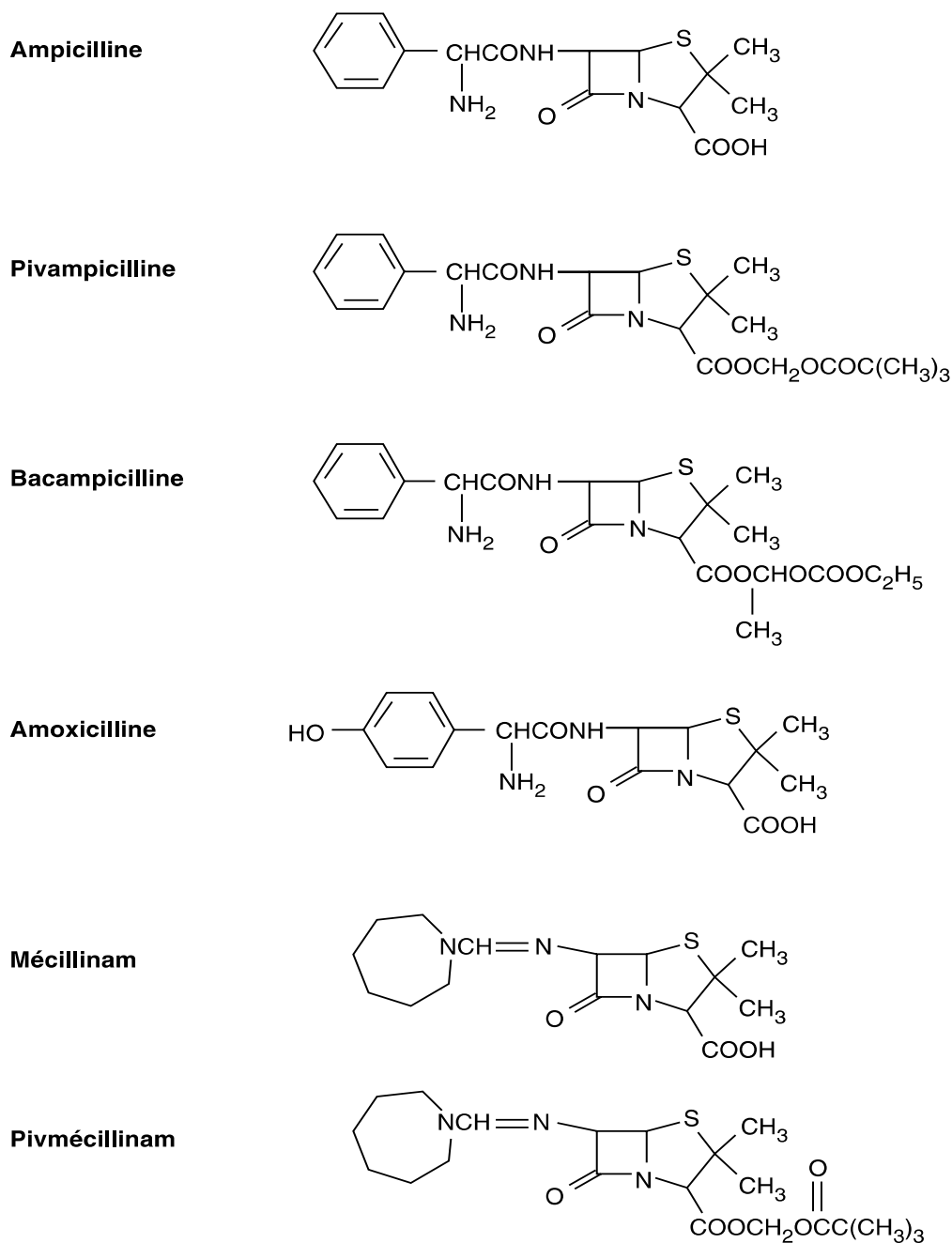


### ✓ Les pénicillines à large spectre

Après la mise sur le marché des premières pénicillines (pénicillines G), les chercheurs n'ont pas cessé d'apporter de nombreuses améliorations afin d'étendre leur spectre d'activité. Dans l'ordre chronologique sont apparues :

- L'ampicilline est obtenue par l'adjonction d'un groupe amine (NH<sub>2</sub>) au niveau de la chaîne latérale de la pénicilline G pour former une aminobenzylpénicilline. Cette molécule possède des propriétés pharmacocinétiques plus stables et un spectre d'activité élargi au BGN non productrices de  $\beta$ -lactamases.
- L'amoxicilline qui est un dérivé de l'ampicilline, possède le même spectre d'activité, mais diffère par une meilleure absorption digestive et une action bactéricide plus rapide. (Figure 7)

Figure 7. Structures des aminopénicillines et leurs métabolites.



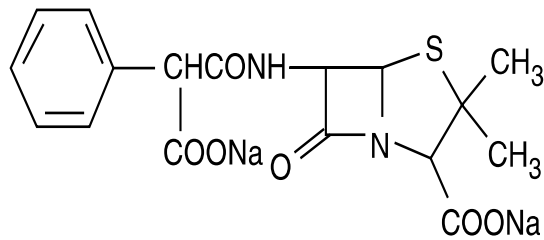
- L'avènement des carboxypénicillines était motivé par l'élargissement du spectre d'activité des aminopénicillines aux BGN, et en particulier les *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et certaines entérobactéries mais avec une efficacité moindre sur certaines bactéries à gram positif ; *Entérocoque faecalis* et *hemophilis influenzae*.

Les carboxypénicillines sont caractérisées par la présence d'un groupement carboxyl (COOH) sur la chaîne latérale R6 en position alpha de l'acide 6-amino-pénicillanique. (Figure 8)

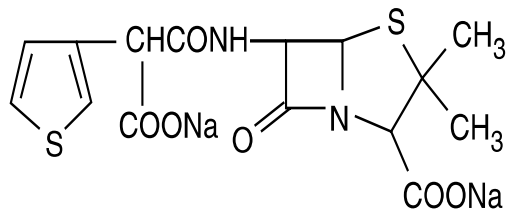
La ticarcilline diffère de la carbénicilline par un groupe thiényl.

Figure 8. Structure des carboxypénicillines.

**Carbénicilline**



**Ticarcilline**



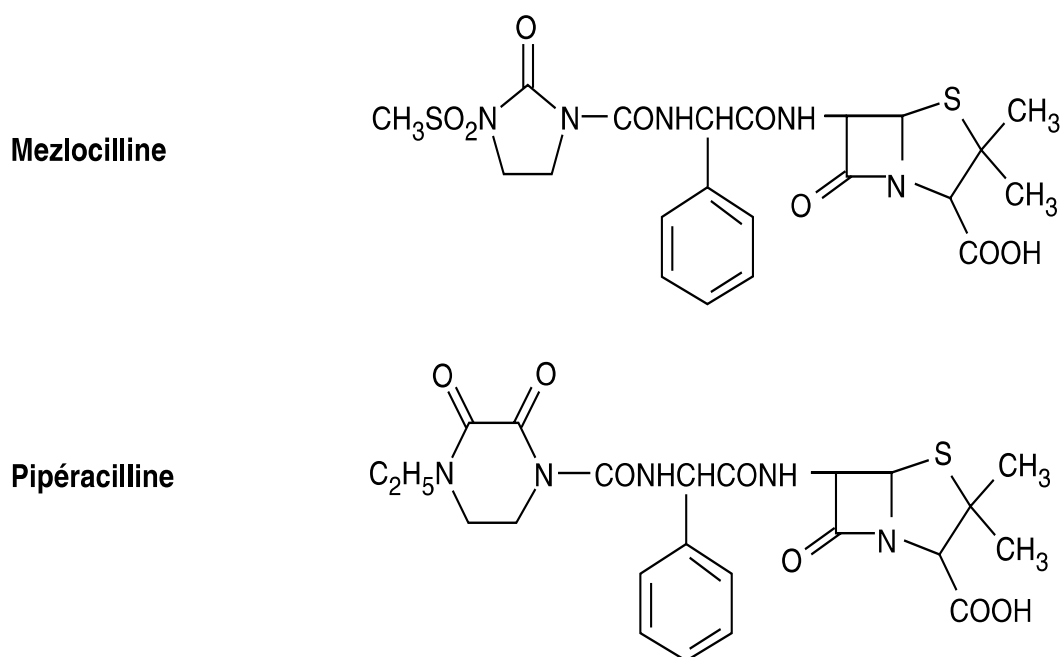
Les uréidopénicillines ont en commun un groupement urée sur la chaîne latérale en position alpha de l'acide 6-amino-pénicillanique. (Figure 9)

Les uréidopénicillines sont composées de la mezlocine (groupement méthyl-sulfonyl-imidazolidinoe) et de la pipéracilline caractérisée par un groupement éthyl-dioxo-pipérazine.

La pipéracilline est la molécule la plus répandue de cette sous-catégorie de pénicillines.

Ces molécules bénéficient d'un spectre d'action très élargie puisqu'elle regroupe celui des aminopénicillines et des carboxypénicillines.

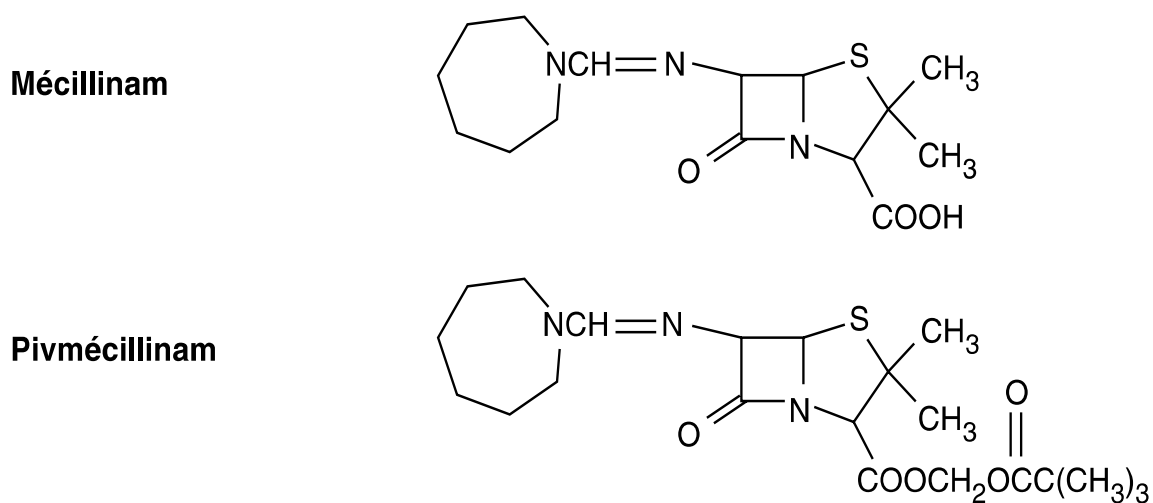
Figure 9. Structure des uréidopénicillines.



✓ Les amidinopénicillines

Ces antibiotiques diffèrent des autres pénicillines par un groupement méthylène en position C6 sur le noyau pénème (Figure 10). Ces molécules sont actives sur certaines entérobactéries du tractus urinaire mais peu actives sur les bactéries à gram positives.

Figure 10. Structure des amidinopénicillines.



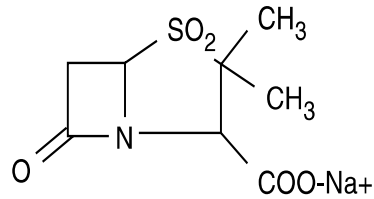
✓ Les pénicillines sulfones

Ces molécules sont caractérisées par la présence d'un groupement sulfone au C1 du noyau pénème, ce qui leur confère une action inhibitrice des bêta-lactamases.

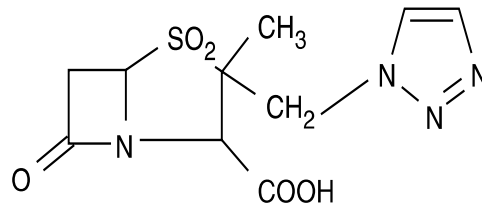
Elles se composent de tazobactam et le sulbactam. (Figure 11)

Figure 11. Structure des pénicillines sulfones.

**Sulbactam**



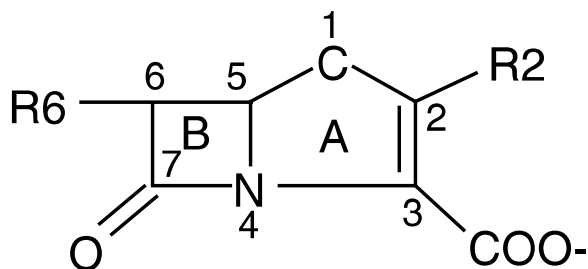
**Tazobactam**



- Les carbapénèmes

Cette deuxième classe de dérivés de 6-amino-pénicillanique est caractérisée par un noyau pénème produit naturellement par les streptomyces cattleya. La substitution de l'atome de soufre par un atome de carbone sur le noyau pénème est à l'origine de l'appellation carbapénème. (Figure 12)

Figure 12. Structure de carbapénème.



La configuration hydroxyéthyle de la chaîne latérale en position C6 des carbapénèmes leur confère une grande stabilité aux  $\beta$ -lactamases. La chaîne latérale thioacylé en position C2 renforce leur activité contre certaines BGN telle que ; *pseudomonas aeruginosa*.

Cependant l'imipénème est métabolisé par une enzyme rénale appelée la déhydropeptidase, en les transformant en un métabolite inactif, justifiant sa prescription en association avec un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine. Pour d'autres carbapénèmes comme le méropénème, la présence d'un groupe 1-b-méthyl permet d'échapper à l'action de cette enzyme Fig 16.

Le méropénème a une activité légèrement supérieure à l'imipénème sur l'ensemble des bacilles à Gram négatif. L'ertapénème est proche du méropénème, possède également un groupe 1-b- méthyl en C1 et une activité comparable à celle du méropénème sur les bactéries à Gram positif et la plupart des bacilles à Gram négatif, mais cette activité reste très inférieure à celle du méropénème pour *pseudomonas aeruginosa*.

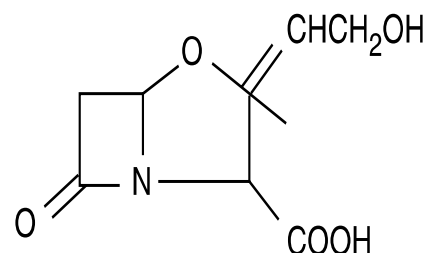
- Clavames ou oxapénames :

Cette dernière classe des dérivés de 6-amino-pénicillinaque est composée d'un noyau clavame issu de la substitution de l'atome de soufre par un atome d'oxygène, il s'agit de l'acide clavulanique (Figure 13).

Cette molécule est un inhibiteur de la majorité des  $\beta$ -lactamases, ce qui explique sa large indication en association à l'amoxicilline ou la ticarcilline.

Figure 13. Structure de l'oxapéname.

**Acide clavulanique**



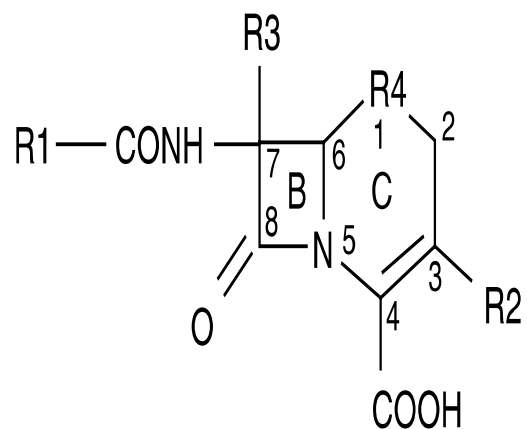
• *Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique*

Leur structure de base est caractérisée par un noyau céphème qui résulte de l'association d'un cycle  $\beta$ -lactame à un cycle dihydrothiazine. (Figure 14)

Figure 14. Structure de dérivé de l'acide 7-amino-céphalosporanique.

**Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique**

Cycle  $\beta$ -lactame B + cycle dihydrothiazine C  
(noyau céphème)



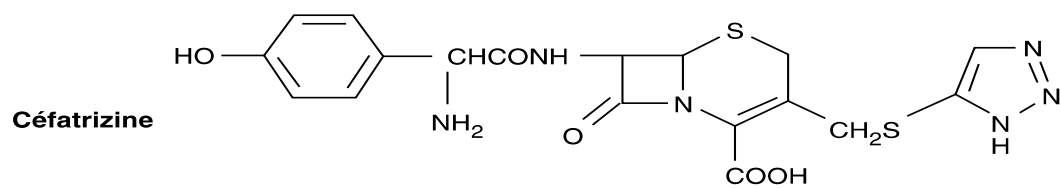
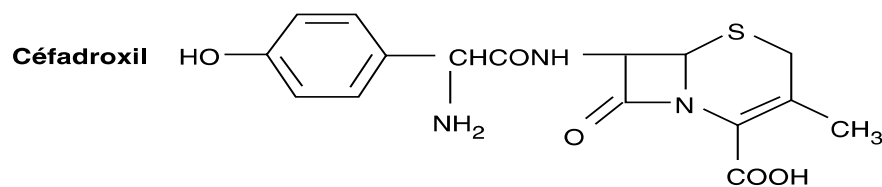
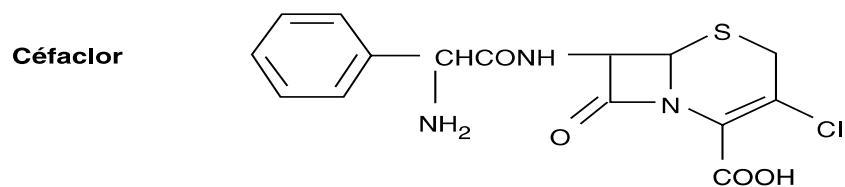
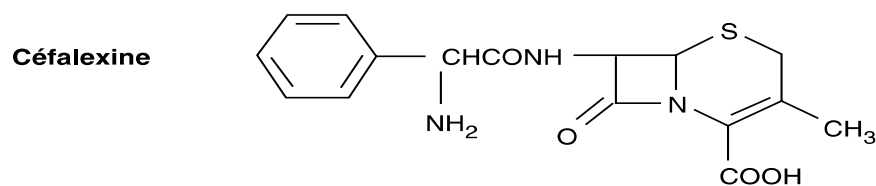
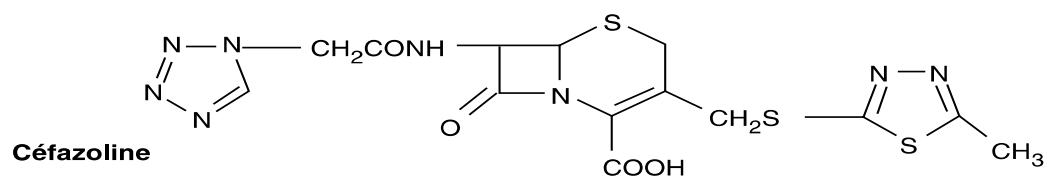
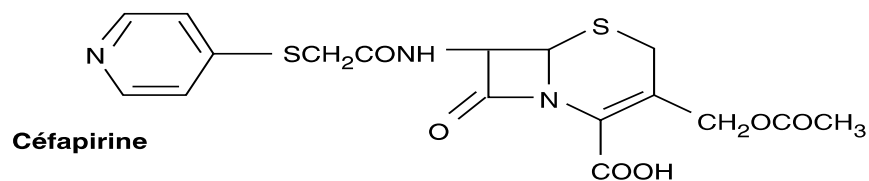
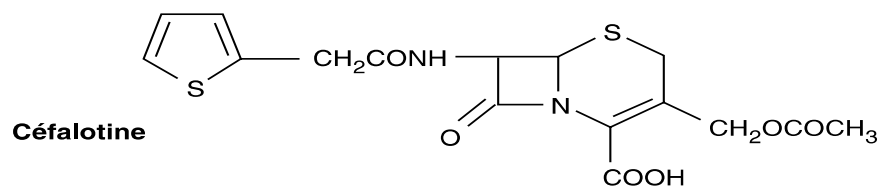
La particularité du noyau céphème et les nombreux radicaux de substitutions (R1 à R4), voir figure 14, explique la grande différence de propriétés chimiques entre les différentes céphalosporines et leur intérêt clinique.

Classiquement les antibiotiques de ce groupe sont classés selon leur génération d'apparition sur le marché avec une certaine cohérence de leur spectre d'activité (céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations).

- Les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération (C1G) sont caractérisées par un spectre étroit sur les Cocci à gram positif et notamment les streptocoques et staphylocoques sensibles à la méthicilline, elles agissent également sur certaines BGN non productrices de  $\beta$ -lactamases. Les molécules de cette génération sont illustrées dans la figure 15.

- Les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération (C2G) ont un spectre plus élargi que les C1G, elles sont plus actives sur les entérobactéries, avec des variations plus ou moins importantes, on note comme exemple l'action de céfoxitine et le céfotétan sur les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases et aux anaérobies à gram négatif.

Figure 15. Structure chimique des céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération.





- Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) sont caractérisées par une action plus importante sur les BGN mais moindre sur certaines bactéries à gram positif.

Elles sont actives sur les streptocoques, les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline pour ce qui concerne la ceftriaxone et céfotaxime, leur résistance aux  $\beta$ -lactamases leur confèrent une place importante dans le traitement des infections à BGN, cependant, il existe une variété importante entre les différentes molécules, le ceftriaxone et le céfotaxime sont inactifs sur les pseudomonas aeruginosa, tandis que la ceftazidime, le céfépime et la cefpirome le sont.

Les C3G injectables sont inactives sur listeria, les entérocoques, les staphylocoques méthiciline sensible, les intracellulaire et les BGN anaérobies. Voir tableau 2.

Tableau 2. Spectre d'activité des céphalosporines (d'après Carvallo 1).

**Céphèmes et oxacéphèmes<sup>a</sup>**

*Céphalosporines de première génération*

Céfaclor	Alfatil <sup>®</sup> , Alfatil LP <sup>®</sup> , Alphalexine <sup>®</sup> (per os)	Relativement résistantes aux pénicillines Peuvent être ainsi actives sur des souches résistantes aux pénicillines à large spectre
Céfadroxil	Oracéfal <sup>®</sup> (per os)	Détruites par les céphalosporinases de nombreux bacilles à Gram négatif
Céfalexine	Cefacet <sup>®</sup> , Céporéxine <sup>®</sup> , Keforal <sup>®</sup> (per os)	Inactives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Céfapirine	Céfaloject <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	
Céfatrizine	Céfaperos <sup>®</sup> (per os)	
Céfazoline	Céfacidol <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	
Céfradine	Dexef <sup>®</sup> , Kelsef <sup>®</sup> , Zeefra <sup>®</sup> (per os)	

*Céphalosporines de deuxième génération*

Céfoxitine	Mefoxin <sup>®</sup> (i.v.)	Se distinguent des céphalosporines de première génération par une relative résistance à certaines céphalosporinases et un léger gain d'activité sur les souches sensibles
Céfotétan	Apacerf <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	Inactives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Céfuroxime	Zinnat <sup>®</sup> (i.m., i.v., per os) Cépazine <sup>®</sup> (per os)	

*Céphalosporines de troisième génération*

Voie injectable

Ceftizoxime	Cefizox <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	Meilleure activité que les céphalosporines de deuxième génération sur les souches sensibles et résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases
Ceftriaxone	Ceftriaxone <sup>®</sup> , Rocéphine <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	
Céfotaxime	Claforan <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	
Ceftazidime	Fortum <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	
Céfépime	Axépim <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	Idem + activité étendue à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cefpirome	Cefrom <sup>®</sup> (i.m., i.v.)	
Voie orale		
Céfixime	Oroken <sup>®</sup> (per os)	Activité antibactérienne superposable aux céphalosporines de deuxième génération injectables Inactives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Céfotiam	Taketiam <sup>®</sup> , Texodil <sup>®</sup> (per os)	
Cefpodoxime	Orelox <sup>®</sup> (per os)	

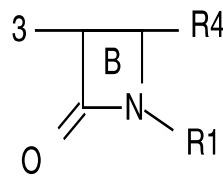
- *Monobactames*

Ce dernier groupe des BL est caractérisé par la présence d'un noyau  $\beta$ -lactame seul (Figure 16).

Ce groupe est représenté par l'aztréonam. Il agit uniquement sur les BGN aérobies, il n'a aucune activité sur les bactéries à gram positif.

Figure 16. Structure de monobactame.

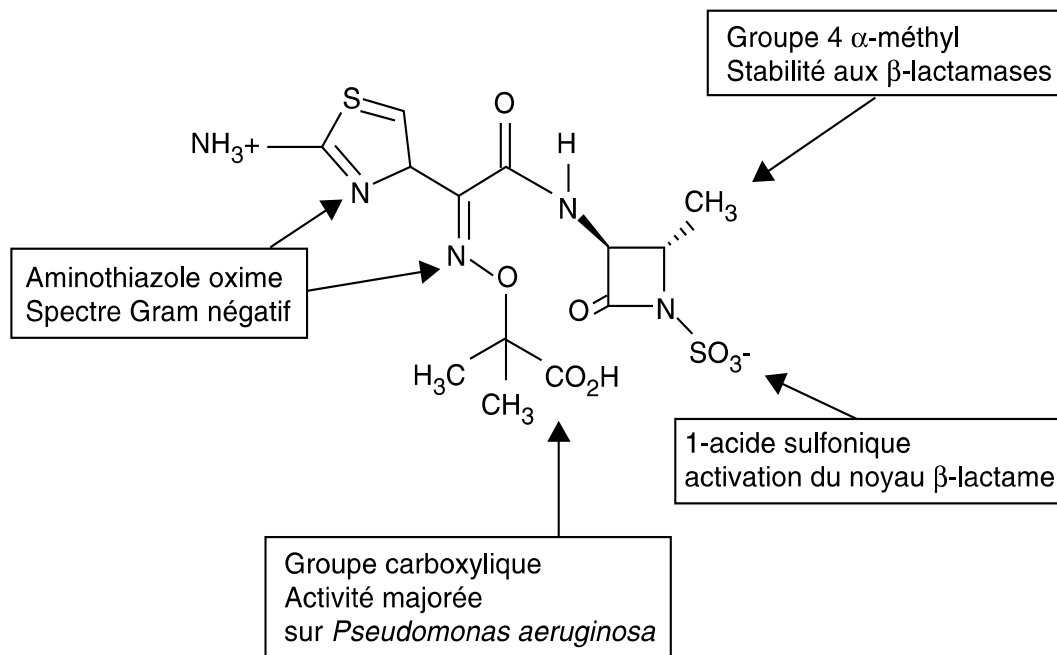
### Monobactames



Cette molécule qui a subi de multiples modifications au niveau de ces chaînes latérales a acquis de nouvelles compétences notamment contre certains BGN (*Pseudomonas aeruginosa*) et vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases (Figure 17).

Cependant, cette molécule reste inactive sur les bacilles à gram positif et les anaérobies.

Figure 17. Relation structure-activité de l'aztréonam.



# L'allergie aux bêtalactamines

## 1. Généralités

- *Définitions*

La réaction allergique est une réaction immuno-pathologique lors d'un contact avec un antigène après une phase de sensibilisation qui dure environ une dizaine de jours. Cette réaction est liée à la production d'anticorps spécifiques IgE ou de cellules lymphocytaires T, cette réaction peut être immédiate ou retardée.

La réaction d'hypersensibilité (HS) se divise en immédiate (HSI) et retardée (HSR), l'HSI peut être allergique secondaire à la présence d'IgE spécifiques ou non allergique, anciennement appelée réaction anaphylactoïde, liée à une histaminolibération non spécifique. L'hypersensibilité retardée allergique survient après un intervalle entre la prise de médicaments et les symptômes cliniques supérieurs à une heure et met en cause des lymphocytes T.

L'anaphylaxie ou réaction anaphylactique est une réaction d'HSI avec des symptômes cliniques graves pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital du patient.

L'antigène est une molécule reconnue par des anticorps ou des cellules immunitaires, il peut être de nature protéique, lipidique ou polysaccharidique. Un antigène peut renfermer plusieurs épitopes ou déterminants antigéniques (la partie d'antigène reconnue par les anticorps ou les cellules immunitaire).

L'immunogénicité est le potentiel d'un antigène de provoquer une réaction immunitaire.

L'antigénicité est la capacité de l'antigène à être détectée par le système immunitaire.

Le prick test (PT) et intradermoréaction (IDR) sont des tests explorant la réaction cutanée impliquant les IgE, sa consiste à introduire dans l'épiderme une goutte d'allergène et observer la réponse cutanée. Ces tests gardent une place majeure dans le diagnostic de réactions d'HSI médicamenteuse.

- *Mécanisme de l'hypersensibilité immédiate*

Le phénomène d'hypersensibilité de type 1 se déroule en 2 étapes :

- La phase de sensibilisation :

Elle débute lors d'un premier contact avec l'allergène. Ce dernier va être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T CD4 au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T CD4 vont se différencier en lymphocytes capables d'engendrer une réponse immunitaire de type Th2. Les lymphocytes Th2 synthétisent des interleukines (principalement IL-4, IL-10 et IL-13) qui provoquent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B. Ces IgE vont se fixer par leur fragment constant aux mastocytes et polynucléaires basophiles par leur récepteur de haute affinité aux IgE (FcεRI) aux macrophages, aux polynucléaires éosinophiles, aux lymphocytes B, aux plaquettes par leur récepteur de basse affinité aux IgE (FcεRII = CD23).

- La phase de déclenchement :

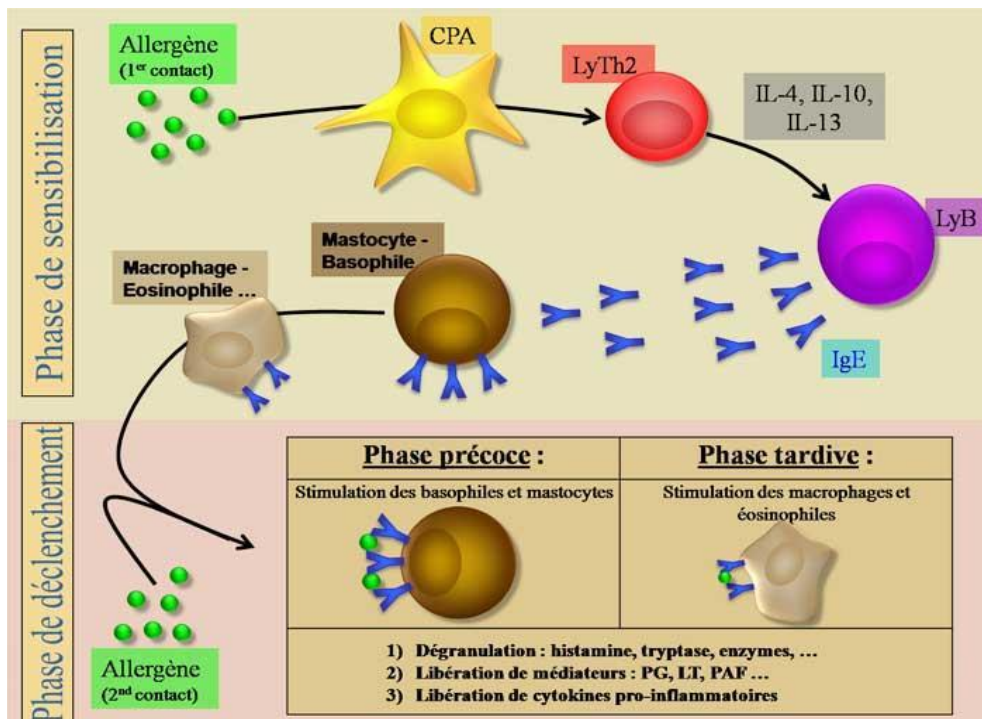
Elle débute lors du deuxième contact avec l'allergène qui va ponter les IgE se trouvant à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles.

Ce pontage provoque :

- Une dégranulation avec libération d'histamine, d'héparine, d'enzymes protéolytiques (tryptase, β-glucosaminidase...), de facteurs chimiotactiques (ECF-A ...).
- La synthèse de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines (PG), thromboxane, leucotriènes (LT)) et du PAF (facteur d'activation des plaquettes).
- La production de cytokines.

Les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles et les plaquettes interviennent dans un 2ème temps essentiellement par l'intermédiaire des mêmes médiateurs. Ils participent majoritairement à la phase semi retardée (≈ 6ème heure) de l'hypersensibilité. (Figure 18)

Figure 18 : schéma de la physiologie de l'hypersensibilité immédiate.



A l'issue de ces deux phases, les différentes molécules libérées dans la circulation sanguine agissent sur différents organes, les symptômes observés sont classés selon leur gravité croissante (classification de Ring et Messmer, voir tableau).

L'impact de ces molécules pris individuellement est :

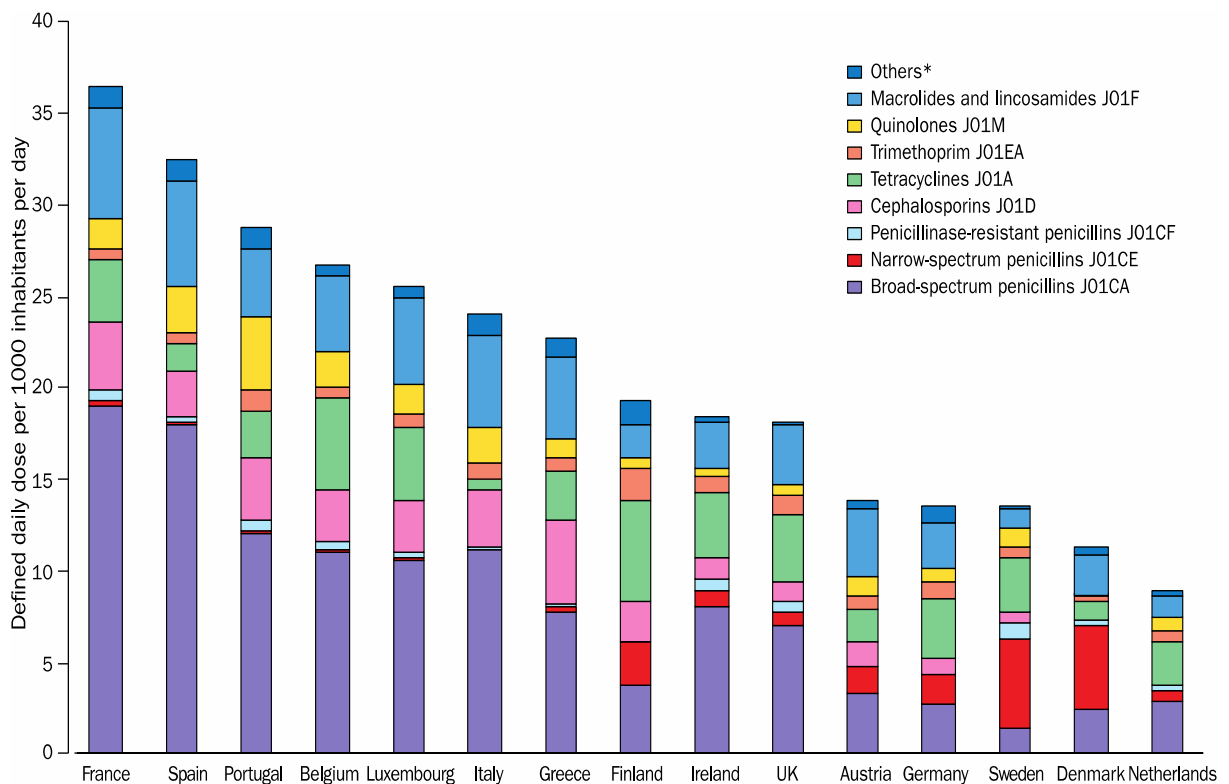
- pour l'histamine : broncho constriction et vasodilatation artériolo-capillaire par le biais des récepteurs H1 et l'augmentation des sécrétions gastriques par les récepteurs H2.
- pour les enzymes protéolytiques : production du fragment C3 et des quinines qui ont un rôle de vasodilatation et de chimio-attraction.
- LT-C4, LT-D4, PG-D2 : contraction des muscles lisses bronchiques, sécrétion de mucus et œdème muqueux.
- PAF: activation des plaquettes (formation de micro thromboses), contraction des muscles lisses.
- LT-B4: chimio-attraction des polynucléaires neutrophiles et activation de leurs fonctions oxydatives.

La connaissance de ces mécanismes permet de comprendre les principaux signes cliniques associés aux pathologies allergiques.

## 2. Epidémiologie

Les BLs représentent la cause la plus fréquente de réactions allergiques médicamenteuses au monde (1)(6)(7). Depuis leur commercialisation dans les années quarante, la description croissante et fréquente des réactions allergiques a constitué un problème de santé publique. Malgré les progrès et les améliorations apportées dans le processus de fabrication et leurs structures chimiques, le nombre de réactions anaphylactiques lié aux BLs n'a pas baissé. Ce constat peut être expliqué par l'augmentation du nombre de patients exposés et par la diversité structurale des différentes BLs, qui représentent autant d'haptènes possibles (2). En France, les BL représentent la classe d'antibiotiques la plus prescrite et à leur tête l'amoxicilline et ces dérivés (2). (Figure 19)

Figure 19. Consommation d'antibiotiques par habitant et par jour en Europe et en Australie.



Les antibiotiques représentent 14,7% des réactions anaphylactiques per anesthésique et la 3ème cause de choc anaphylactique péri opératoire en France (3), sachant que les pénicillines représentent jusqu'à 62% des antibiotiques prescrits. (Figure 19)

L'incidence de réactions allergiques liées à la pénicilline dans la population générale est estimée entre 0,18% et 3,8% avec une incidence de choc anaphylactique de 0,0015 à 0,002% (17).

Les céphalosporines représentent les antibiotiques les plus consommés après les pénicillines. L'incidence des réactions allergiques liées aux céphalosporines varie entre 0,17% et 2,8% (18) avec un risque de survenue d'un choc anaphylactique de 0,0001 -0,1% (19).

Le risque d'anaphylaxie lié aux BLs demeure un sujet de préoccupation majeur pour les anesthésistes-réanimateurs.

### **3. Diagnostic d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante aux bêtalactamines**

L'évaluation des supposées réactions allergiques aux BLs continue de poser quelques difficultés pour plusieurs raisons :

Premièrement les tests cutanés ont été réalisés et validés initialement avec des molécules qui n'existent plus sur le marché européen (les déterminants majeurs et mineurs du benzylopénicilline), remplacé par l'ampicilline et l'amoxicillines qui peut modifier leur sensibilité et spécificité.

Secondairement, certaines méthodes basées sur des tests in vitro ne sont pas validées, ni accessibles partout (réservées à quelques laboratoires spécialisés) (20).

L'évaluation de l'HSI IgE-dépendante aux BLs est basée sur l'histoire clinique, le résultat des tests cutanés, éventuellement le résultat des test in vitro et du test de réintroduction orale.

Différents algorithmes décisionnels ont été mis en place par ENDA/EAACI afin de permettre aux praticiens d'homogénéiser leurs pratiques et d'améliorer la prise en charge.

- *L'évaluation clinique*

L'histoire clinique est un élément clé dans le diagnostic d'HSI aux BLs. L'interrogatoire doit être le plus complet et le plus précis possible et s'intéresser aux témoignages des éventuels témoins permet de compléter ou rectifier certains éléments.

L'interrogatoire doit préciser l'intervalle entre la prise de l'antibiotique suspecté et l'apparition des symptômes cliniques, la première et la dernière prise de ce médicament, la nature des symptômes cliniques, les antécédents personnels d'allergie aux antibiotiques.



Cette partie de l'interrogatoire permet d'identifier les symptômes cliniques apparus, comme compatibles avec une réaction d'hypersensibilité en éliminant les éventuels effets secondaires ou les symptômes liés à l'infection elle-même.

Les premiers signes cliniques d'appel sont souvent les signes cutanéomuqueux (érythème, angio-oedème ou horripilation cutanée et/ou érection mamelonnaire (21). leur absence ne doit pas mettre en cause le diagnostic d'anaphylaxie car lorsque la réaction clinique est d'emblée grave (état de choc, arrêt cardio-respiratoire) ces signes cutanés n'apparaissent qu'une fois la pression artérielle restaurée.

Les symptômes d'une HS peuvent être classés selon leur gravité (classification de Ring et Messmer). Tableau 3

Tableau 3. Classification de Ring et Messmer.

Grades de sévérité	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux, érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multi viscérale modérée: signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multi viscérale: collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs.
IV	Arrêt cardiaque

Déterminer le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition des symptômes permet de classer la réaction d'hypersensibilité en deux catégories : immédiate ou retardée.

L'HSI est caractérisée par l'apparition des symptômes cliniques dans un délai inférieur à 1 heure après la prise médicamenteuse. En pratique, évaluer ce délai de façon précise s'avère quelquefois difficile.

- *Les tests cutanés*

Nous aborderons ici les tests à lecture immédiate (prick-tests et intradermoréactions) qui sont la référence dans l'approche diagnostique d'HSI IgE-dépendante aux BLs.

Ces tests cutanés doivent être pratiqués par un professionnel expérimenté dans leurs réalisation et interprétation, sur l'avant-bras ou le dos.

La technique de réalisation a été standardisée par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) (22) et par European Network of Drug Allergy (ENDA) (23).

Ces tests doivent être réalisés quatre à six semaines après la réaction d'HSI initiale, ce délai est nécessaire en raison d'une possible anergie cutanée après une réaction allergique immédiate (24). En cas de besoin diagnostique urgent, ces tests peuvent être réalisés avant les 4 à 6 semaines préconisées mais seuls les résultats positifs seront pris en compte.

Le consentement éclairé du patient, après information bénéfique/risque, doit être obtenu avant toute exploration allergologique.

#### - la méthode de réalisation :

Les prick-tests (PT) sont réalisés à l'aide d'aiguille à usage intradermique, par piqure hypodermique à 45° sur la face antérieure de l'avant-bras avec le médicament suspecté. La lecture s'effectue 15-20 minutes après leur réalisation. Le critère de positivité est l'apparition d'une papule érythémateuse d'un diamètre supérieur à la moitié du diamètre de la papule obtenue avec le témoin positif (histamine 10 mg/ml).

Les intradermoréactions (IDR) seront réalisées si les PT demeurent négatifs. L'IDR correspond à l'injection dans le derme d'un volume de 0,03 à 0,05 ml de la solution préparée de façon extemporanée, afin d'obtenir une papule d'injection (PI) ayant au maximum 4 mm de diamètre. Le critère de positivité est l'apparition après 15-20 minutes d'une papule érythémateuse (PO) dont le diamètre sera au moins égal au double de celui de la papule induite par le témoin positif.

Les antibiotiques testés lors des tests cutanés doivent être dilués de façon extemporanée.

Des concentrations élevées d'antibiotique peuvent être irritantes et provoquer de faux positifs. Les concentrations à ne pas dépasser sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Concentrations maximales recommandées des BLs pour la réalisation des tests cutanés.

Médicaments	concentration	Unité
Amoxicilline	25	mg/ml
Ampicilline	25	mg/ml
Céphalosporine	2	mg/ml

Le résultat des PT guide le choix de la première concentration utilisé en IDR.

Si les PT (qui peuvent être débutés à 0,2 mg/ml en fonction de la gravité de la réaction) sont négatifs avec la concentration la plus élevée (25 mg/ml pour l'amoxicilline et 2 mg/ml pour les céphalosporines), on commence les IDR par une concentration de 0,025 mg/ml pour les pénicillines et de 0,002 mg/ml pour les céphalosporines. Puis on progresse de dix en dix jusqu'à la concentration maximale recommandée soit 0,25 mg/ml, 2,5mg/ml, 25 mg/ml pour les pénicillines et 0,02 mg/ml, 0,2 mg/ml, 2 mg/ml pour les céphalosporines.

- Sensibilité et spécificité des tests cutanés à lecture immédiate :

Si on souhaite évaluer la pertinence des tests cutanés pour le diagnostic d'allergie aux antibiotiques, on doit comparer leur résultat à un test de référence (gold standard), représenté par le test de réintroduction orale, or ce test ne peut être réalisé, pour des raisons éthiques évidentes, chez des patients qui rapportent une histoire clinique évocatrice d'une HSI IgE-dépendante.

La sensibilité des PT et IDR pour le diagnostic d'allergie aux antibiotiques de la famille de Bêtalactamines avoisine les 70% avec une très bonne spécificité 97-99% (1)(25).

- Evolution des tests cutanés avec le temps :

Un point- clé dans l'interprétation des tests cutanés est le délai entre la réaction d'HSI supposé à un antibiotique et le moment de la réalisation de ces tests. La performance des tests cutanés diminue au cours du temps, ce qui peut augmenter le pourcentage de faux négatifs.

Pour contourner cet obstacle, l'allergologue doit réaliser à nouveau ces tests dans un délai de 6 semaines après un nouveau contact avec le même antibiotique ou après un test de réintroduction orale (11).

Certaines études ont montré que 1 à 16% des sujets après un nouveau contact avec la BL suspectée présentent à nouveau des tests cutanés positifs (26)(27).

- *Les prélèvements biologiques et les tests in vitro*

Le prélèvement pour le dosage des médiateurs de l'anaphylaxie (histamine plasmatique et la tryptase sérique) est à réaliser le plus tôt possible, dès que le diagnostic d'anaphylaxie est posé, mais ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique. Ce bilan comporte un tube sec (7 ml) pour le dosage de la tryptase sérique et un tube EDTA (7 ml) pour le dosage de l'histaminémie plasmatique.

Idéalement trois prélèvements sont nécessaires pour optimiser la performance diagnostique du bilan biologique décrit ci-dessus.

Tableau 5. Mode et temps de prélèvements sanguins des marqueurs de l'anaphylaxie.

Dosages	Tube	Prélèvement <30 minutes	Prélèvement 1 à 2 heures	Prélèvement >24 heures
Histamine	EDTA	+	(+)	(+)
Tryptase	EDTA/Sec	+	+	+

+ : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction.

- Dosage de la tryptase sérique:

L'augmentation franche de la concentration de tryptase sérique au delà de  $13 \mu\text{g.L}^{-1}$  est en faveur du mécanisme immunologique IgE-dépendant. Les concentrations sont normales ou peu augmentées dans les réactions cutanéomuqueuses (grade I) et les réactions systémiques modérées (grade II). Les délais optimaux de prélèvements sont de 15 à 60 minutes pour les

grades I et II, 30 minutes à 2 heures pour les grades III et IV. L'élévation du taux de la tryptase peut être observé dans le sang jusqu'à 6 heures après la réaction d'HSI pour les grades de sévérité élevés.

Du fait de l'importante dispersion des valeurs normales d'un individu à l'autre, le dosage de la tryptase sérique à distance de la réaction est nécessaire pour interpréter les faibles augmentations.

- Dosage de l'histamine plasmatique:

La mise en évidence d'une concentration d'histamine augmentée dans le plasma peut être due à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate allergique ou non allergique, activant exclusivement les basophiles. Le pic d'histamine est observé dès la première minute qui suit la réaction. Le pic est d'autant plus élevé que la réaction est grave. La demi-vie d'élimination est ensuite de 15 à 20 minutes. Le dosage du taux d'histamine plasmatique doit donc être effectué le plus précocement possible après le début de la réaction clinique, surtout en cas de réaction d'HSI de grade I ou II de Ring et Messmer. Il est possible de conserver le sang total 12 heures à 4°C ou 2 heures à température ambiante. Il ne faut pas réaliser de dosage de l'histamine plasmatique dans les situations cliniques qui sont associées à des faux négatifs : femmes enceintes à partir du 2<sup>ème</sup> semestre de gestation et patients recevant de l'héparine.

- Dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'antibiotique suspecté

Le dosage des IgE spécifiques peut être une alternative à la réalisation de tests cutanés chez les patients qui présentent des contre-indications à ces derniers ; dermatographisme, maladies cutanées et la non-suspension des antihistaminiques.

Le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de l'antibiotique suspecté peut être réalisé en cas de discordance entre tests cutanés négatifs et une histoire clinique fortement évocatrice d'une réaction d'HSI allergique.

- Test d'activation des basophiles

La réalisation de test d'activation des basophiles permet l'exploration des basophiles *in vitro* et s'inscrit dans le cadre du bilan allergologique des réactions d'hypersensibilité immédiate. Les basophiles constituant une population cellulaire faiblement représentée, la cytométrie de flux représente une technique de choix pour leur étude. Les marqueurs de l'activation des

basophiles sont nombreux : libération d'histamine, libération de cytokines (interleukines 4 et 14), expression du CD63, surexpression du CD203c.

Le recours à ces tests n'est pas recommandé de façon systématique et reste réservé à quelques centres spécialisés.

- *Test de réintroduction orale*

En cas d'histoire clinique compatible avec une réaction d'hypersensibilité immédiate, les tests de réintroduction orale peuvent être effectués avec les antibiotiques pour lesquels les tests cutanés et/ou les tests in vitro sont négatifs.

Comme développé dans le chapitre précédent, les BLs et notamment les céphalosporines une fois administrés aux patients, leur noyau  $\beta$ -lactame s'ouvre pour donner des dérivés métaboliques variés et qui pour la plupart ne sont pas complètement identifiés.

La non disponibilité de ces dérivés métaboliques sous la forme adéquate lors des réalisations des tests cutanés justifie la réalisation de tests de réintroduction orale pour établir le diagnostic d'allergie aux BLs.

Le test de réintroduction orale permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie dans les 17% des cas où les tests cutanés et/ou RAST sont négatifs (25).

Ces tests sont réalisés dans des centres spécialisés à proximité d'unités de soins intensifs avec des moyens de réanimations appropriés.

L'information des patients sur le risque encouru et le bénéfice attendu est indispensable. Le consentement éclairé du patient doit être recueilli.

Les tests de réintroduction oral sont bien tolérés (28)(29).

#### **4. Stratégie diagnostique**

Toute réaction d'HSI à un antibiotique survenant au cours d'une anesthésie ou une réanimation doit bénéficier d'une exploration allergologique.

La première étape consiste à recueillir l'histoire clinique et le résultat des prélèvements biologiques immédiats s'ils ont été pratiqués.

Une fois que le ou les antibiotiques suspectés ont été identifiés, les PTs seront réalisés avec ceux-ci, suivis de la réalisation des IDRs si les PTs sont négatifs.

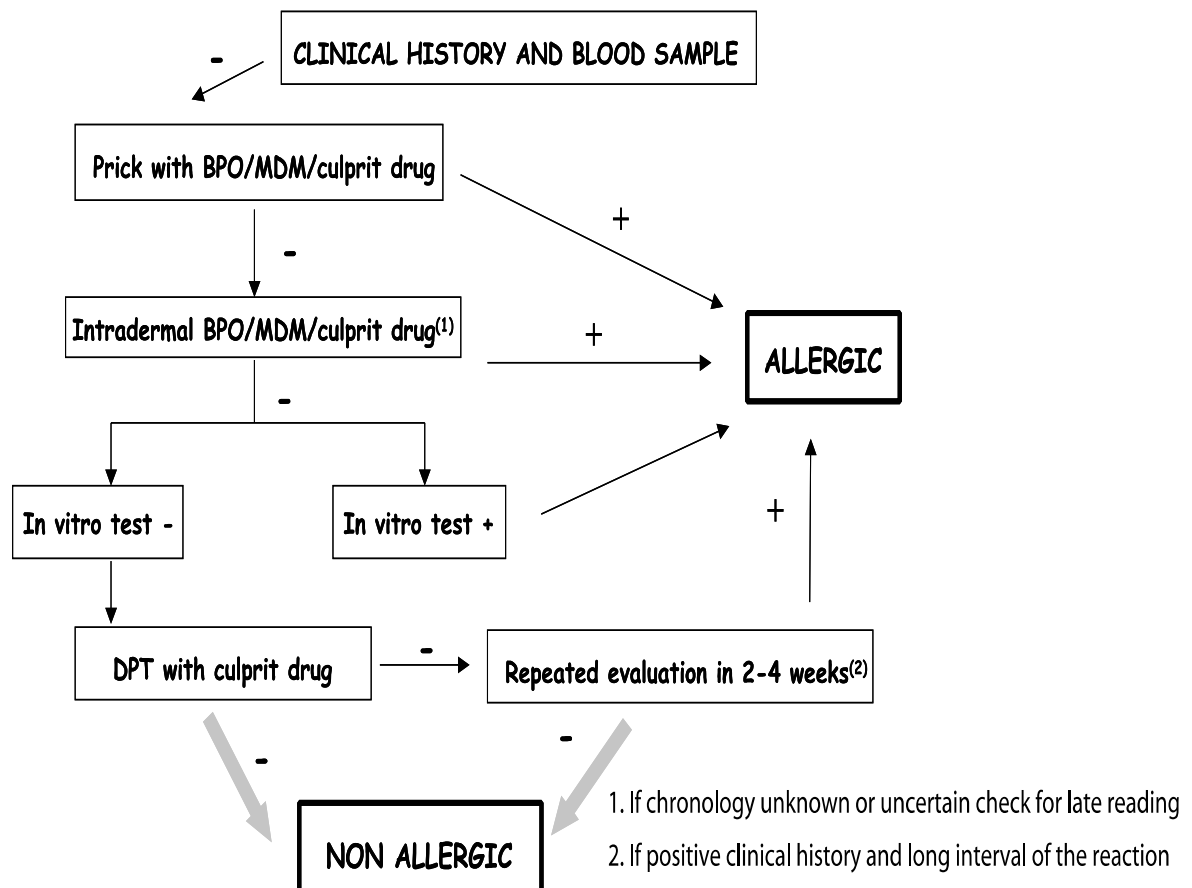
Les tests in vitro peuvent être réalisés en même temps que les tests cutanés ou après eux.

Si un de ces éléments est positif, le diagnostic d'HSI IgE est établi.

Dans les cas où les TCs et les tests in vitro sont négatifs, le test de réintroduction orale doit être réalisé et seulement si ce dernier est négatif, le patient est considéré non allergique.

Cette stratégie diagnostique est illustrée dans cet algorithme élaboré par Torres et al.

Figure 20. Exemple d'algorithme décisionnel pour l'exploration de réaction d'HSI à l'antibiotique. (D'après Torres et al)



## 5. Traitement des réactions d'hypersensibilité immédiate

Le traitement doit être adapté à la gravité de la réaction d'HSI, aux antécédents des patients, aux traitements en cours et à la réponse au traitement d'urgence.

En cas de réaction de grade I selon la classification de Ring et Messmer, l'arrêt du médicament suspecté est souvent suffisant. Cependant, certains praticiens recommandent l'administration d'antihistaminiques H1 (diphénhydramine) à la posologie de 0,5-1 mg/kg associé à des antihistaminiques type H2 (dexchlorphéniramine) par voie intraveineuse si le patient est perfusé.

Dans le cas de survenue de réaction plus sévère (grade II ou III) les mesures suivantes s'imposent :

- Alerter le personnel compétent.
- oxygénation et contrôle des voies aériennes supérieures.
- Remplissage vasculaire par cristalloïdes isotoniques jusqu'à un maximum de 30 ml/kg. Les colloïdes peuvent être utilisés.
- Administration d'adrénaline par voie intraveineuse à des doses progressivement croissantes selon la réponse clinique, généralement la dose initiale dépend de la sévérité de l'hypotension (10 à 20 µg pour les grades II et 100 à 200 µg pour les grades III). Cette dose doit être répétée toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à restauration d'une pression artérielle moyenne ~ 60 mm Hg. Une perfusion continue de d'adrénaline à la dose de 0,1 µg/kg/mn peut être démarrée.

La voie intra trachéale est possible pour les patients intubés (per anesthésie) sachant qu'uniquement le tiers de la dose inhalée est absorbé dans la circulation sanguine.

- En cas d'hypotension artérielle persistance malgré l'adrénaline, d'autres amines vasopresseurs peuvent être proposés tel la noradrénaline ; à partir de 0,1 µg/kg/mn.
- En cas de bronchospasme sans hypotension artérielle, les agonistes β<sub>2</sub>-adrénergiques inhalés peuvent être administrés. En cas de résistance à ce traitement ou forme sévère d'emblé, l'administration de salbutamol par voie intraveineuse en bolus de 100 à 200 µg suivi d'une perfusion continue de 5 à 25 µg/mn.
- Une surveillance continue aux soins continus pendant 24 heures est recommandée, en raison de l'instabilité hémodynamique.

En seconde intention, la perfusion de corticoïdes peut atténuer les manifestations tardives de la réaction d'HSI, généralement 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone sont administrés toutes les six heures.



Dans les réactions de grade IV les mesures habituelles de réanimation cardio-circulatoires doivent être mises en place immédiatement.

# L'étude

## 1. Introduction

Les antibiotiques sont parmi les classes de médicaments les plus souvent impliqués dans les réactions allergiques. Elles comptent pour environ 6 à 10% de toutes les réactions indésirables médicamenteuses (30).

Plus spécifiquement elles représentent 14,7% des réactions anaphylactiques per anesthésique chez l'adulte et la 3ème cause de choc anaphylactique péri opératoire en France (3) .

Souvent lorsque un patient est étiqueté allergique à la pénicilline, le praticien contre indique l'administration de toutes les molécules de la même classe (pénicillines) mais pas seulement, souvent le patient se voit contre- indiquer toute la famille des bêtalactamines.

Cette pratique clinique est basé sur de nombreuses recommandations des différentes sociétés savantes (SFA , SFI, SFAR...), mettant en garde contre le risque d'allergie croisée entre les pénicillines et céphalosporines ( > 10% (31)(32)).

Les conséquences cliniques liées à cette stratégie peuvent être importantes, elles conduisent à des options thérapeutiques moins efficaces, plus coûteuses et souvent comportant plus d'effets secondaires.

## 2. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'incidence d'allergie croisée entre les différentes classes de bêtalactamines chez des patients adultes, adressés en consultation d'allergologie pour une histoire d'hypersensibilité immédiate à une bêtalactamine.

### 3. Population et méthode

#### - Lieu et durée de l'étude

Notre étude a été réalisée au sein du service d'allergo-anesthésie du CHU de Nancy.

L'ensemble des données de l'étude a été colligé sur une période s'étalant de janvier 2009 à mai 2013.

Il s'agit d'une étude observationnelle, mono centrique, avec analyse rétrospective de données cliniques.

#### - Critères d'inclusion et exclusion

Les patients majeurs bénéficiant d'une prise en charge en service d'allergologie, pour suspicion d'hypersensibilité immédiate à une bêtalactamine étaient inclus dans l'étude.

Les critères d'exclusion comprenaient les patients qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate non allergique, les patients qui ont eu une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique à une bêtalactamine, mais qui n'ont pas réalisé les tests cutanés à la recherche d'une sensibilité croisée pour les autres molécules de la famille des bêtalactamines.

#### - Recueil des données cliniques et déroulement de l'étude

Nous avons collecté les données démographiques des patients, incluant l'âge, le sexe, les antécédents personnels d'allergie médicamenteuse.

Les paramètres concernant la réaction clinique supposée allergique comprenaient la nature des symptômes cliniques, leur délai d'apparition, l'antibiotique responsable de la réaction clinique et sa forme d'administration. Les symptômes cliniques ont été classés selon la classification de Ring et Messmer, voir tableau 8.

Les données concernant la réalisation des tests cutanés à lecture immédiate (prick-test et intradermoréaction) ont été collectées.

Pour chaque patient inclus dans l'étude, nous avons réalisé des tests cutanés à la recherche d'une sensibilité croisée. Les patients qui ont présenté une HSI allergique à l'amoxicilline ont bénéficié des tests cutanés avec les antibiotiques suivants : tazocilline, tiénam, céfazoline, céfammandol, cefuroxime, cefoxitine, cefotaxime et ceftriaxone.

Les patients ayant présenté une réaction d'HSI allergique à une céphalosporine ont bénéficié de tests cutanés avec les céphalosporines, cité ci dessus, et l'amoxicilline.

Les résultats des tests cutanés positifs ont été comptabilisés et le taux d'allergie croisée a été calculé.

Enfin nous avons convoqué tous les patients inclus dans l'étude pour la réalisation des tests de

réintroduction orale dans le service de médecine interne et allergologie, au cours d'une hospitalisation de jour, sous surveillance médicale et paramédicale.

- Les tests cutanés

Les prick-tests (PTs) étaient réalisés à l'aide d'aiguille à usage intradermique, par piqûre hypodermique à 45° sur la face antérieure de l'avant-bras. La réactivité cutanée était contrôlée par la réalisation de pricks à l'aide de témoins positifs : codéine (solution à 9%), histamine (concentrations de 5,4 mmol/l) et d'un témoin négatif : sérum physiologique. La lecture s'effectuait 15-20 minutes après leur réalisation. Le critère de positivité était l'apparition d'une papule érythémateuse d'un diamètre supérieur à la moitié du diamètre de l'œdème obtenu avec le témoin positif (histamine 10 mg/ml).

Chaque patient qui a présenté une réaction d'HSI à l'amoxicilline a bénéficié en première intention, d'un prick-test à une concentration de 2,5 puis 25 mg/ml ou de plusieurs prick-tests successifs, à des concentrations croissantes ; 0,025 mg/ml, 0,25 mg/ml, 2,5 mg/ml et 25 mg/ml quand il s'agissait d'une réaction clinique de grade III ou IV selon Ring et Messmer (25 mg/ml d'AMX est la concentration maximale à ne pas dépasser).

les patients qui ont présenté une réaction d'HSI à une céphalosporine, ont bénéficié de prick-tests, selon le même schéma décrit dans le paragraphe précédent, sans dépasser la dose maximale qui est de 2mg/ml pour les céphalosporines.

Les IDRs ont été réalisées chez les patients chez qui les prick-tests étaient négatifs, en commençant par une concentration de 0,25 mg/ml jusqu'à 25 mg/ml pour l'amoxicilline, et de 0,002 mg/ml jusqu'à 2 mg/ml pour les céphalosporines.

L'IDR correspondait à l'injection dans le derme d'un volume de 0,03 à 0,05 ml de la solution préparée de façon extemporanée, afin d'obtenir une papule d'injection (PI) ayant au maximum 4 mm de diamètre. Le critère de positivité était l'apparition après 15-20 minutes d'une papule érythémateuse (PO) dont le diamètre serait au moins égal au double de celui de la papule induite par le témoin positif (histamine 10 mg/ml).

Une fois que l'antibiotique à l'origine de la réaction clinique a été identifié, on a procédé à la réalisation des tests cutanés avec les autres antibiotiques de la famille des bêtalactamines, à la recherche de sensibilité croisée.

Les patients qui ont présenté une HSI allergique à l'amoxicilline ont bénéficié des tests cutanés (PTs suivi d'IDRs avec des concentrations croissantes si les PTs demeuraient négatifs) avec les antibiotiques suivants : tazocilline, tiénam (concentration maximal de 25 mg/ml), céfazoline, céfammandol,

cefuroxime, cefoxitine, cefotaxime et ceftriaxone (concentration maximale 2 mg/ml).

Les patients ayant présenté une réaction d'HSI allergique à une céphalosporine ont bénéficié de tests cutanés avec les céphalosporines citées ci-dessus, et l'amoxicilline, en respectant le protocole et les concentrations décrites plus haut.

- Tests de réintroduction orale

Tous les patients inclus dans l'étude ont été convoqués pour procéder à l'introduction soit de l'amoxicilline, pour les patients allergiques à une céphalosporine, soit au céfuroxime pour les patients allergiques à l'amoxicilline. Rappelons que les tests cutanés étaient négatifs pour ces deux antibiotiques lors de la recherche de sensibilité croisée.

L'information des patients sur le risque encouru, le bénéfice attendu clairement expliqué et leur consentement éclairé ont été recueillis.

Lors d'une hospitalisation de jour, les patients ont été monitoré (la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène). Les patients qui ont présenté une réaction allergique à une céphalosporine ont reçu 250 mg de dose cumulée d'amoxicilline par voie orale.

Les patients qui ont présenté une réaction allergique à l'amoxicilline ont reçu une dose cumulée de 150 mg de céfuroxime par voie orale.

- Analyses statistiques

Les analyses statistiques, l'interprétation et la présentation des résultats ont été réalisées avec l'aide du centre d'épidémiologie du centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Le recueil des données et l'analyse ont été réalisées à l'aide des logiciels EPI Data et SAS version 9.

## **4. RESULTATS**

- Description de la population

Les caractéristiques cliniques des cinquante-sept patients adultes inclus dans l'étude sont représentées dans le Tab. Les patients étaient majoritairement des femmes (68%), la moyenne d'âge était  $52 \pm 18$  ans, aucun patient n'avait d'antécédent d'allergie à une  $\beta$ -lactamine.

Tableau 6 : Les caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques de la population étudiée	Nombre (%)
Nombre des patients	57
Age moyen (années)	52 ± 18,2
Hommes	18 (32%)
Femmes	39 (68%)
Sexe ratio	1/2,16
Patients avec antécédent d'allergie aux antibiotiques	0 (0%)

- Description de la réaction d'hypersensibilité immédiate allergique

Les caractéristiques de la réaction d'HSI IgE-dépendante sont détaillées dans le tableau 7.

L'amoxicilline était responsable de 44 réactions d'HSI IgE-dépendante soit 77% des patients inclus dans l'étude. La céfazoline était responsable de 9 réactions d'HSI IgE-dépendante soit 15,8%. La céfuroxime était à l'origine de 2 réactions d'HSI IgE-dépendante soit 3,5%.

La cefamandole et le céftriaxone étaient responsables d'une réaction d'HSI IgE-dépendante chacun soit 1,7% des patients inclus.

Dans notre population étudiée, toutes les céphalosporines ont été administrées par voie intraveineuse lors d'une antibioprofylaxie per opératoire sauf dans un seul cas où il s'agissait d'une antibiothérapie à domicile par céfuroxime. L'amoxicilline a été administrée majoritairement par voie orale (36 cas soit 84% d'administration de l'amoxicilline) au cours d'une antibiothérapie à domicile.

Le délai moyen d'apparition des symptômes après l'administration de l'antibiotique était de 12,7 minutes. Ce délai était plus court lorsque l'antibiotique était administré par voie intraveineuse (4,6 minutes) et plus long lorsque l'antibiotique était administré par voie orale (21,5 minutes).

Le délai moyen entre la survenue de la réaction d'HSI et la réalisation des tests cutanés était de 128 jours, alors que la médiane de ce délai était de 62 jours. Le délai le plus court entre la réaction clinique et l'exploration allergologique était de 22 jours et le délai le plus était de 612 jours.

Les réactions d'HSI IgE-dépendante ont été classées selon la classification de Ring et Messmer selon leur grade ; grade I dans 9 cas (15,7%), grade II 25 cas (43,8%), grade III 22 cas (38,5%) et grade IV dans un cas (1,7%).

Tableau 7. Les caractéristiques des réactions d'HSI IgE-dépendante.

Caractéristiques de la réaction anaphylactique	N	(%)
Nombre et nature des ATB incriminés	5	
• <i>Amoxicilline</i>	44	(77)
• <i>Cefazoline</i>	9	(15,7)
• <i>Céfuroxime</i>	2	(3,5)
• <i>Cefamandole</i>	1	(1,7)
• <i>Céftriaxone</i>	1	(1,7)
Forme d'administration de l'ATB		
• <i>Amoxicilline</i>	44	
<i>Intraveineuse</i>	7	(16%)
<i>Per os</i>	36	(84%)
• <i>Céphalosporines</i>	13	
<i>Intraveineuse</i>	12	(92%)
<i>Per os</i>	1	(8%)
Délai moyen d'apparition des symptômes	12,7 mn	
• <i>Intraveineuse</i>	4,6 mn	
• <i>Per os</i>	21,5 mn	
Classification des réactions anaphylactique		
• <i>Grade I</i>	9	(15,7%)
• <i>Grade II</i>	25	(43,8%)
• <i>Grade III</i>	22	(38,5%)
• <i>Grade IV</i>	1	(1,7%)
délai entre la réaction d'HSI et la réalisation des tests cutanés		
• <i>moyenne</i>	128 jours	
• <i>médiane</i>	62 jours	
• <i>le plus court</i>	22 jours	
• <i>le plus long</i>	612 jours	

Les caractéristiques des symptômes cliniques observés lors de réactions d'HSI IgE-dépendante sont détaillées dans le tableau 8.

Lorsque la  $\beta$ -lactamine était administrée par voie orale, on a observé des signes cutanés dans 94% des cas contre 65 % lorsque l'antibiotique était injecté par voie intraveineuse. Les signes cardio-vasculaires étaient davantage observés lorsque les  $\beta$ -lactamines étaient injectées, l'incidence du collapsus cardiovasculaire était cinq fois plus élevée chez les patients qui ont reçu la  $\beta$ -lactamine par voie intraveineuse que chez les patients qui ont reçu l'antibiotique par voie orale. Les symptômes respiratoires étaient caractérisés par une polypnée et une gêne respiratoire chez la majorité des patients qui ont reçu l'antibiotique par voie orale. Par contre, on a observé cinq cas de bronchospasme lorsque l'antibiotique était administré par voie

intraveineuse. Les signes digestifs étaient davantage observés lorsque l'antibiotique était administré par voie orale.

De façon globale, la réaction IgE-dépendante était plus grave (bradycardie, collapsus cardiovasculaire, bronchospasme et arrêt cardiovasculaire) chez les patients qui ont reçu la  $\beta$ -lactamine par voie intraveineuse.

Tableau 8 : Les symptômes cliniques en fonction de la voie d'administration de la  $\beta$ -lactamine responsable de la réaction d'HSI IgE-dépendante.

Signes cliniques	Voie d'administration de la $\beta$ -lactamine responsable de l'HSI IgE		
	Per os %	Intraveineuse %	Per os et intraveineuse
<i>Signes cutanés</i>	94	65	92
Erythème	93,5	60	
Angioedème	22,5	5	
<i>Signes cardiovasculaires</i>	51	74	76
Tachycardie	12,9	40	
Bradycardie	0	5,8	
Hypotension artérielle	25,8	25	
Collapsus cardiovasculaire	5,8	32	
Arrêt cardiaque	0	5 (1 cas)	1,75
<i>Signes respiratoires</i>	32	30	31,7
Dyspnée	32,5	5	
Bronchospasme	0	5,8	
<i>Signes digestifs</i>	45,1	20	35,3
N/V/D	45,1	20	

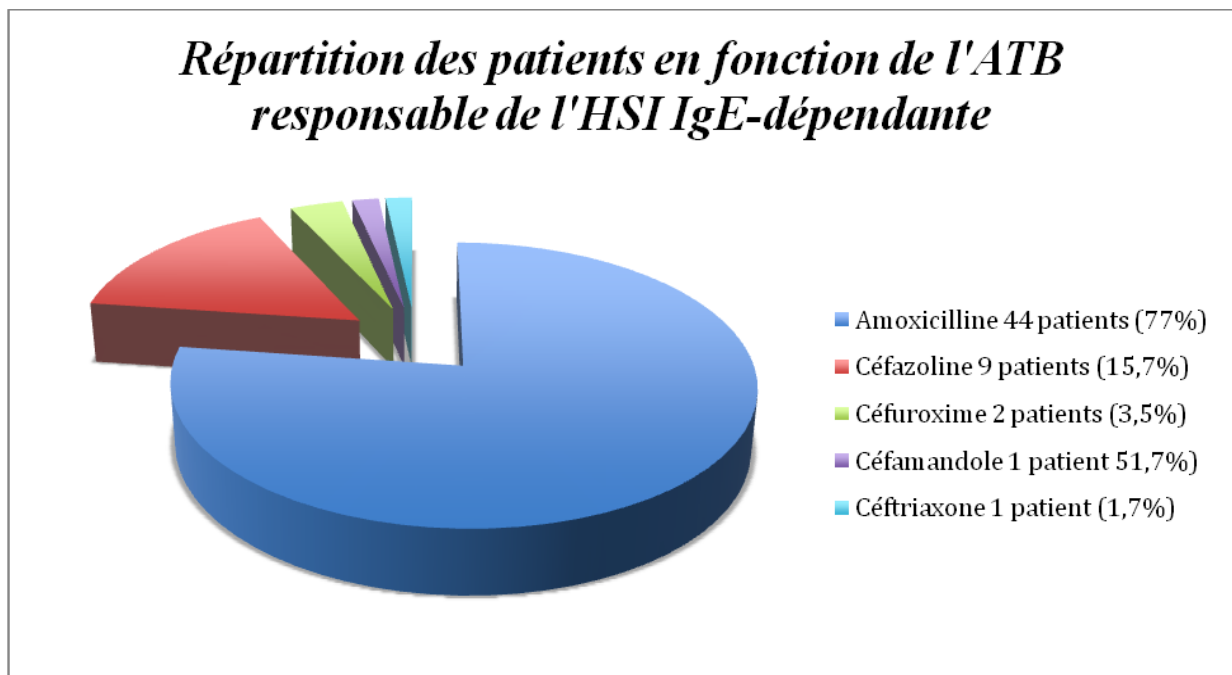
N/V/D : Nausées/ Vomissements/ Diarrhées.



- Classification des patients inclus dans l'étude

Les patients inclus dans l'étude ont été classés en deux groupes selon la nature de l'antibiotique à l'origine de la réaction d'HSI : groupe amoxicilline et groupe céphalosporines (Graphique 1) :

Graphique 1 : Répartition des patients selon l'antibiotique incriminé dans la réaction D'HSI IgE-dépendante.



- Caractéristiques des tests cutanés

1- Groupe amoxicilline :

Ce groupe comprenait 44 patients qui avaient présenté une réaction d'HSI IgE-dépendante à l'amoxicilline soit 77% de l'effectif total de l'étude.

Deux patients seulement de ce groupe ont eu un test cutané positif à une céphalosporine.

Un patient a présenté une IDR positive à la concentration de 2 mg/ml pour céfamandole et un autre patient a présenté une IDR positive à la concentration de 2 mg/ml pour ceftriaxone.

Trois patients ont présenté un test cutané positif à la tazocilline à la concentration de 25 mg/ml.

Aucun patient n'a présenté de tests cutanés positifs aux antibiotiques suivants ; tiénam, céfotaxime, cefuroxime et céfoxitine. Tableau 9

Tableau 9. Sensibilité croisée amoxicilline-céphalosporines des patients allergiques à l'amoxicilline.

	Réactions croisées							
	TZ	TN	CZ	CM	CU	CO	CR	CT
Patient 1	IDR+ 25 mg/ml	-	-	IDR+ 2 mg/ml	-	-	-	-
Patient 2	-	-	-	-	-	-	IDR+ 2 mg/ml	-
Patient 3	PT+ 25 mg/ml	-	-	-	-	-	-	-
Patient 4	PT+ 25 mg/ml	-	-	-	-	-	-	-

TZ : Tazocilline. TN : Tiénam. CZ : Céfazoline. CM : Céfamandole. CU : Céfuroxime.

CO : Céfoxitine. CR : Céftriaxone. CT : Céfotaxime.

- : Résultat de test cutané négatif.

## 2- Groupe céphalosporines :

Ce groupe était composé de 13 patients qui avaient présenté une HSI à une céphalosporine soit 23% de la population étudiée.

Un patient qui avait développé une réaction d'HSI IgE-dépendante à la céfazoline a présenté une réaction croisée au céfamandole (IDR 2mg/ml).

Un patient allergique au céftriaxone a présenté une réaction croisée avec céfazoline, céfamandole et céfoxitine.

Un patient allergique au céfuroxime a présenté une réaction croisée avec ceftriaxone, céfotaxime et l'amoxicilline.

Aucune réaction croisée n'a été observée avec tiénam, tazocilline.

### - Evaluation des différents taux de sensibilité croisée

Les différents taux d'allergie croisée entre les bêta-lactamines sont détaillés dans le tableau 10.

Le taux d'allergie croisée entre l'amoxicilline et toutes les céphalosporines était de 4,5%. Si on analyse ce taux de sensibilité croisée en fonction de la classification générationnelle des

céphalosporines, on retrouve un taux de sensibilité croisée entre amoxicilline et céphalosporines 2<sup>ème</sup> génération égal à 2,27% et le même taux pour les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.

Le taux de sensibilité croisée entre les céphalosporines et l'amoxicilline était de 7,6% (1 cas parmi 13 patients).

Le taux de sensibilité croisée entre amoxicilline et tiénam est nul.

Le taux de sensibilité croisée entre amoxicilline et tazocilline était de 6,8% (3 cas/44 patients).

Le taux de sensibilité croisée entre les différentes classes de céphalosporines était de 23% (3 cas / 13 patients).

Tableau 10. Résumé des différents taux d'allergie croisée entre les bêtalactamines.

Taux d'allergie croisée entre les différentes classes de bêtalactamines				
	AMOXICILLINE	TAZOCILLINE	TIENAM	CEFALOSPORINES
AMOXICILLINE	/	6.8 %	0 %	4.5 %
TAZOCILLINE	6.8 %	/	/	0 %
TIENAM	0 %	/	/	0 %
CEFALOSPORINES	4.5 %	0 %	0 %	/

/: Non réalisé.

- Tests de réintroduction orale :

Trente deux patients (56%) avaient répondu favorablement à notre convocation pour la réalisation de test de réintroduction orale.

Parmi eux, 27 patients étaient allergiques à l'amoxicilline et avaient reçu céfuroxime par voie orale (rappelons que le test cutané pour céfuroxime était négatif pour tout ces patients), les 5 autres patients étaient allergiques à la céfazoline et ont reçu l'amoxicilline par voie orale lors d'une hospitalisation de jour selon le protocole détaillé dans la rubrique méthode et patients.

Aucun patient ayant bénéficié de test de réintroduction orale n'a présenté de réaction clinique.

## 5. DISCUSSION

- *Réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines*

- Le taux de réactions croisées dans les années 1960-1970 :

Les rapports initiaux ont rapporté un taux d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines de 8-18% (33), en se basant essentiellement sur des études réalisées entre 1960 et 1970.

Certaines études publiées entre 1968 et 1973 rapportaient des taux de réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines dépassant les 50% (34)(35). Mais ce sont les études de Dash et al (36) Petz et al (37)(38) qui ont mentionné un taux de réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines de 7,7% et 8,1% respectivement.

Les études de Dash (1975) et Petz (1971 et 1978) constituaient la majeure source d'information. Ils ont largement contribué à faire croire qu'il existait un risque élevé d'allergie croisée entre les pénicillines et céphalosporines, ce qui nous a conduit jusqu'à nos jours à éviter de façon quasi systématique la prescription de céphalosporines chez des patients allergiques ou rapportant une notion d'allergie à une pénicilline.

Le taux de réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines excessivement élevé décrit dans cette période s'expliquait par la présence de multiples biais :

- Il était admis que le noyau bêtalactame commun à la pénicilline et aux céphalosporines constituait le déterminant antigénique majeur responsable du risque élevé d'allergie croisée entre ces deux classes.
- L'utilisation imprudente du vocable « allergique à une  $\beta$ -lactamine » devant tout effet secondaire type urticaire ou érythème.
- le taux de réaction croisée était calculé à partir d'études dans lesquelles l'allergie à une  $\beta$ -lactamine n'avait pas été confirmée par des tests cutanés systématiques.
- Avant 1980, les céphalosporines (notamment de 1<sup>ère</sup> génération) contenaient des traces de pénicillines, puisque ces molécules étaient fabriquées dans les mêmes firmes pharmaceutiques à partir d'*Acetabulum fungus* avec un risque très élevé de contamination.

- L'évolution du taux de réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines :

Les études plus récentes ont montré un taux de réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines beaucoup plus bas ( aux alentours de 2,55 %) probablement réaliste (33).

Trois études rétrospectives (grade C et D) à large effectif ont démontré un faible risque d'allergie croisée entre pénicillines et certaines céphalosporines.

Daulat et al (39) ont mené une étude rétrospective au sein de Parkland Memorial Hospital, en 2004, à l'aide d'un logiciel informatique, ils ont analysé toutes les prescriptions de céphalosporines chez des patients hospitalisés et mentionnant une allergie à une pénicilline. Parmi les 606 patients affirmant qu'ils étaient allergiques à une pénicilline et qui ont reçu une céphalosporine, un seul patient a présenté une réaction de type érythème généralisé soit un taux d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines de 0,17%.

Goodman et al (40) en 2001 ont inclus dans leur étude 2933 patients qui ont reçu céfazoline (céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération) en préopératoire. Parmi eux, 300 patients avaient une allergie documentée à la pénicilline, un seul patient a présenté une réaction à la céfazoline soit un taux d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines de 0,33%.

Une étude rétrospective menée par Apter et al en 2006 (41) a inclus 534810 patients. Ces patients ont été traités par une pénicilline au cours d'une hospitalisation puis par une céphalosporine dans les 60 jours qui ont suivi. Parmi eux, 3920 patients avaient une allergie rapportée à une pénicilline, 43 patients ont présenté une réaction à une céphalosporine soit un taux d'allergie croisée de 1,09%, les symptômes cliniques de la réaction d'HSI aux céphalosporines étaient répartis entre : érythème (73,9 % des cas), angio-œdème (2,4 %), bronchospasme (0,32%) et modifications hémodynamiques (2,08%). Parmi les 530890 autres patients, 581 (0,11%) ont développé une réaction à une céphalosporine. Les symptômes cliniques étaient essentiellement représentés par des éruptions cutanées.

Ces trois études représentent un total de 45 réactions à une céphalosporine parmi 4826 patients allergiques à la pénicilline soit un taux d'allergie croisée de 0,93%.

Une méta-analyse (niveau de preuve A) réalisée par Pichichero et al (32) a analysé tous les articles parus depuis 1960 jusqu'à 2005 concernant les réactions anaphylactiques aux bêtalactamines en utilisant MEDLINE et EMBASE comme bases de données.

Cette étude constate un risque significatif d'allergie croisée entre pénicilline et céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération ; céphalothine (odds ratio =2,5 ; 95% intervalle de

confiance= 1,1-5,5), céphalodrine (OR= 8,7 ; IC 5,9-12,8), céphalexine (OR=5,8 ; IC= 3.6-9.8). Absence de risque relatif de réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines de 2<sup>ème</sup> sauf pour la céfamandole (OR=4.8 ;IC=3,7-6,2) et l'absence de risque relatif d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines de 3<sup>ème</sup> générations (OR = 5,1 ; IC 4,3-6,9).

Notre étude confirme le faible taux d'allergie croisée entre l'amoxicilline et les céphalosporines, et confirme les résultats de la majorité des études récentes.

- Le rôle de la chaîne latérale R1 dans l'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines :

De nombreuses études ont montré clairement que la chaîne latérale R1 joue un rôle important dans la survenue d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines.

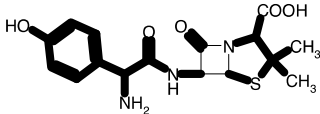
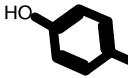
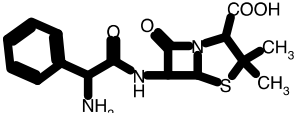

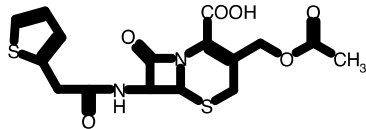

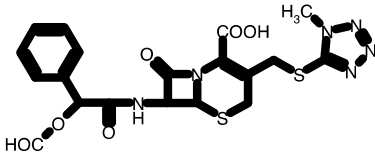
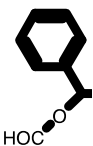
Romano et al (42) a conduit une étude prospective incluant 128 patients qui ont présenté une réaction IgE-dépendante à une pénicilline, les pénicillines responsables de cette réaction IgE-dépendante étaient composées de : amoxicilline dans 103 cas (80%), benzylpénicilline dans 12 cas, benzathine-pénicilline dans 7 cas et pipéracilline dans 6 cas.

Tous les patients ont bénéficié de tests cutanés pour les céphalosporines suivants : céfalothine, céfamandole, céfuroxime, ceftazidime, céftriaxone et céfotaxime. Puis les patients qui avaient un test cutané négatif pour les céphalosporines ont reçu céfuroxime et céftriaxone.

Quatorze patients (10,9%) avaient un test cutané positif pour les céphalosporines : céfalothine (céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération) dans 9 cas (64%) et la céfamandole (céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération) dans 5 cas (36%).

On remarquait que ces deux céphalosporines positives en test cutané contenaient une chaîne latérale R1 chimiquement similaire à la chaîne latérale de l'amoxicilline (la principale pénicilline incriminée dans les réactions allergiques dans cette étude), voir Fig 21.

Figure 21. Structure chimique de l'amoxicilline, céfalothine et céfamandole.

β-lactamines	La chaîne latérale R1
 <p>Amoxicilline</p>	
 <p>Ampicilline</p>	
 <p>Céfaloine (C1G)</p>	
 <p>Céfamandole nafate (C2G)</p>	

Cette constatation se vérifie dans la majorité des études publiées dans la littérature. Voir tableau 11.

On observe que le taux d'allergie croisée entre pénicilline et céphalosporines dont la chaîne latérale R1 est identique ou similaire à la chaîne latérale de l'amoxicilline/ampicilline était estimé entre 10,5 et 38 %. Alors que le taux d'allergie croisée entre l'amoxicilline/ampicilline et les autres céphalosporines était négligeable.

Tableau 11. Taux d'allergie croisée entre pénicillines (amoxicilline et pénicilline G) et céphalosporines dont la R1 est similaire.

Etude	N	TC	n (%)	NP
Thoburn, 1966	11	Céphalothine	2 (18,2%)	C
Assem, 1974	24	Céphalodrine	3 (12,5%)	E
Blanca, 1989	19	Céfamandole	2 (10,5%)	C
Miranda, 1996	21	Céfadroxil	8 (38%)	C
Sastre, 1996	16	Céfadroxil	2 (12,5%)	C
Novalbos, 2001	41	Céfazoline, céfuroxime et céftriaxone	0	C
Romano, 2004	128	Céphalothine	14 (10,9%)	C
Romano, 2004	128	Céfotaxime, céfuroxime et céftriaxone	0	C

N : nombre de patients inclus dans l'étude.

TC : test de réaction croisée avec une céphalosporine.

n : nombre de réactions croisées constatées entre une pénicilline (amoxicilline et/ou pénicilline G) et la céphalosporine testée.

NP : niveau de preuve.

Le rôle de la chaîne latérale R1 dans la survenue d'une réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines trouve son explication dans la notion de relation structure-activité médicamenteuse (RSA). Cette approche (RSA) décrit la relation entre la structure chimique des bêta-lactamines et certaines de leurs propriétés telles que leur activité pharmacologique, leur pouvoir toxique et/ou le pouvoir allergénique.

Le rôle de la structure chimique et notamment de la chaîne latérale dans la survenue de réactions allergiques croisées a été démontré par Mayorca et al (43) qui ont évalué la contribution des différentes molécules de conjugaison ou produits de dégradation de l'amoxicilline in vivo en essayant d'identifier les épitopes majeurs reconnus par les anticorps IgE spécifiques in vitro. Dans 92% de cas, les molécules de conjugaison (épitopes) qui ont été liées par ces IgE spécifiques anti-amoxicilline contenaient la chaîne latérale R1 de l'amoxicilline.

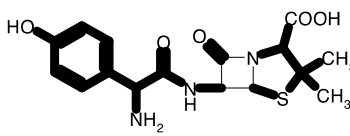
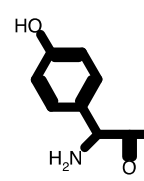
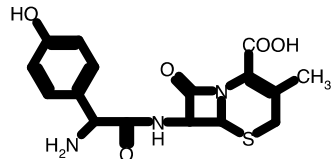
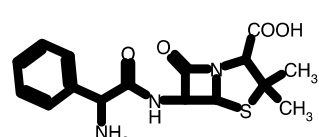
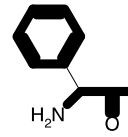
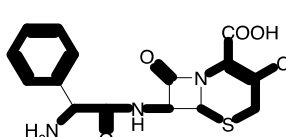
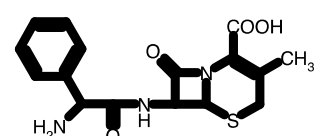
Dans une autre étude similaire, Nagakura et al (44) ont procédé de la même expérimentation mais cette fois-ci sur le rat, en utilisant des IgE anti-céphalexine, ils ont conclu que les

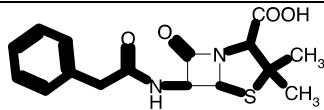


molécules de conjugaison ou produits de dégradation céphalexine incluant les chaînes latérales R1 et R2 augmentaient le risque de réaction croisée.

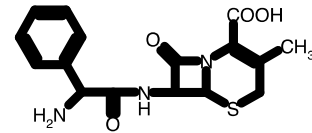
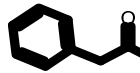
Désormais le rôle des chaînes latérales dans la survenue de réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines est démontré et va nous permettre une classification des bêtalactamines selon leur ressemblance chimique (R1 identique ou similaire), ce qui procure une meilleure lisibilité pour une alternative à la pénicilline, afin de limiter au maximum le risque de survenue d'une réaction allergique.

Figure 22. Schéma des molécules partageant la même chaîne latérale R1. (D'après Hasdenteufel)

Pénicillines	Chaîne latérale R1	Céphalosporines
 <p>Amoxicilline</p>		 <p>Céfadroxil (C1G)</p>
 <p>Ampicilline</p>		 <p>Céfacroil (C1G)</p>  <p>Céfalexine (C1G)</p>



Pénicilline G  
(benzylpénicilline)



Céfalexine (C1G)

---

**Ces résultats tendent à prouver que le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate qui serait dû à une sensibilité croisée entre pénicillines et céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération (sauf céfamandole) et 3<sup>ème</sup> génération est négligeable.**

**Un risque d'allergie croisée existe entre les pénicillines et les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération qui partagent la même chaîne latérale R1.**

L'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) (45)(46) en se fondant sur des études réalisées en grande partie chez l'adulte, a recommandé en 2001 l'administration de céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations pour le traitement des sinusites bactériennes chez des patients qui ont présenté une réaction anaphylactique à une pénicilline de grade I ou II de Ring et Messmer. Désormais AAP (46) recommande pour le traitement d'otite moyenne aigue l'administration de céftriaxone chez des patients allergiques à la pénicilline. De plus, chez l'enfant les réactions d'HSI aux médicaments sont exceptionnelles.

- *Réaction croisée entre céphalosporines et pénicillines*

Anne et Reisman (18) ainsi que la majorité des études épidémiologiques, ont montré une incidence allergique aux céphalosporines de 1,0% à 3,0% dans la population générale.

Il s'agit le plus souvent de réaction d'hypersensibilité immédiate de bas grade (grade I selon la classification de Ring et Messmer) (19).

Sachant que l'incidence d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines est estimée entre 2,25% et 4,5%, et que le risque d'allergie à une pénicilline est estimé à 3%, on déduit que le risque d'allergie croisée entre une céphalosporine et une pénicilline n'est pas plus important que le risque d'allergie à une pénicilline ou une céphalosporine pris séparément.

- La limite des tests cutanés :

La méconnaissance de nombreux haptènes de céphalosporines formées in vivo est un obstacle majeur à l'identification des déterminants antigéniques communs (sauf pour la chaîne latérale R1) aux céphalosporine et aux pénicillines. Il est de ce fait, difficile de prévoir l'existence d'une éventuelle réaction croisée entre ces deux familles chez un patient donné.

Notre étude a relaté un test cutané positif à l'amoxicilline chez un patient présentant une réaction IgE-dépendante à la céfazoline. Pour autant, il est prématuré d'évoquer dans ce cas une allergie croisée entre ces deux antibiotiques, car il est très difficile de trancher entre l'existence d'une réaction croisée céfazoline-amoxicilline ou d'une double allergie IgE-dépendante à la céfazoline d'une part et l'amoxicilline d'autre part.

Certains auteurs (47) pensent que la faible valeur prédictive négative des tests cutanés pour dépister une éventuelle sensibilité croisée à la pénicilline chez les patients allergiques à une céphalosporine rend les résultats de l'exploration des allergies croisées entre céphalosporines et pénicillines par les tests cutanés insuffisante pour écarter une allergie croisée entre ces des classes de  $\beta$ -lactamines . Afin d'améliorer la valeur prédictive négative des tests cutanés aux  $\beta$ -lactamines, l'allergologue réintroduit les  $\beta$ -lactamines négatives en tests cutanés sous surveillance médicale. L'absence de survenue d'une réaction clinique au cours du test de réintroduction orale confirme l'absence d'allergie croisée et autorise l'administration des médicaments testés pour une future antibiothérapie.

- *Réactions croisées entre céphalosporines*

De nombreuses études (48)(49)(50)(51) ont montré un profil de sensibilisation croisée entre les céphalosporines très varié d'un patient à l'autre. Ce qui rend la compréhension des mécanismes de la réactivité croisée entre céphalosporines difficiles à appréhender entièrement.

Comme pour les pénicillines, la sensibilité croisée entre céphalosporines est basée sur la ressemblance chimique entre ces molécules mais elle est compliquée par l'existence chez les céphalosporines dont la métabolisation par dégradation complexe et la naissance de deux radicaux peut varier : R1 et R2.

Ainsi, la réactivité croisée pourrait être due à la présence de chaînes latérales en R1 identiques (par exemple céfotaxime et ceftriaxone) ou à des similarités des chaînes latérales en R2

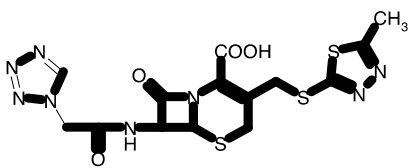

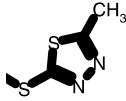
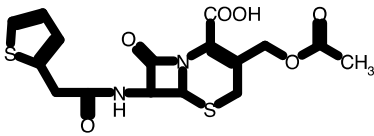
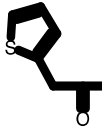
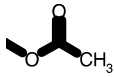
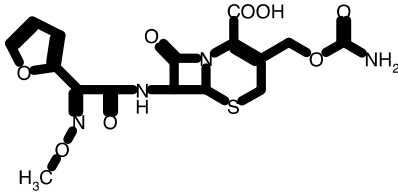
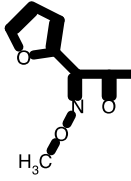

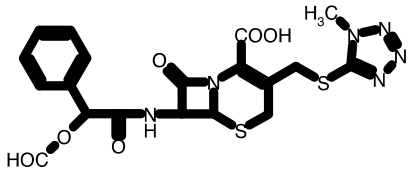
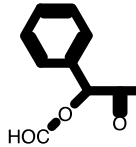
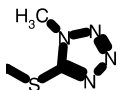
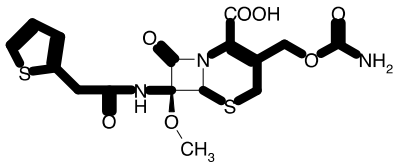
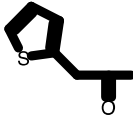

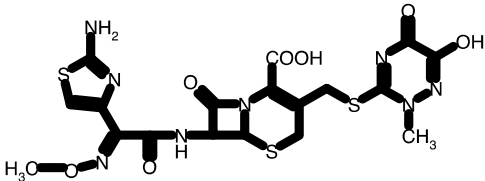
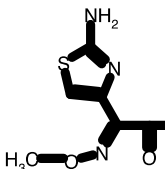
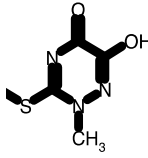
(comme par exemple céfotaxime et céfalotine). Le noyau bêtalactame pourrait aussi constituer l'épitope commun.

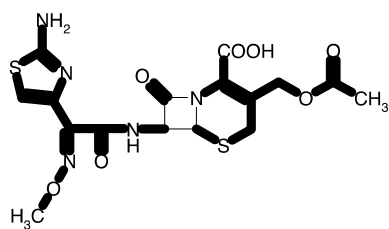
L'immunogénicité des céphalosporines est bien moins connue que celle des pénicillines.

Lors du métabolisme de dégradation des céphalosporines, un déterminant céphalosporyl serait créé : beaucoup plus instable que le dérivé benzylpenicilloyl des pénicillines. Il subirait alors de multiples fragmentations dans l'anneau dihydrothiazine donnant d'autant plus nombreux produits de dégradation qu'il existe de céphalosporines aux structures différentes. Même si l'identification d'un élément antigénique des céphalosporines est rendue très difficile, différentes études expérimentales ont prouvé que les céphalosporines pouvaient donner des structures capables de provoquer des réponses immunes spécifiques (la plupart à IgE) : ces structures pouvant être une partie d'une chaîne latérale, une chaîne entière, voire la chaîne plus une partie du noyau bêtalactame et même la molécule de céphalosporine en entier (52)(53). Plus le fragment antigénique correspond à une grosse partie de la CF, moins le risque de sensibilité croisée sera grand.

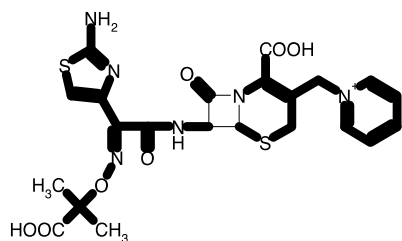
Les deux radicaux R1 et R2 pourraient contribuer à la configuration de différents épitopes, bien que cela ne soit pas complètement démontré (52). Le radical R2 pourrait aussi être perdu rapidement après ouverture du noyau bêtalactame, aussi le produit final ne ferait intervenir que le noyau bêtalactame et le radical R1 restant (53).

Figure 23. Comparatif des radicaux R1 et R2 des céphalosporines. (D'après Hasdenteufel)

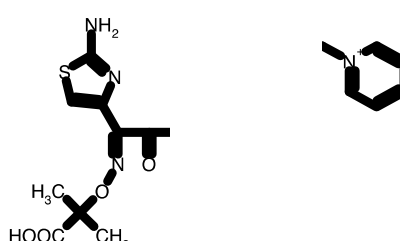
Céphalosporines	Chaîne R1	Chaîne R2
 <p>Céfazoline (C1G)</p>		
 <p>Céfalotine (C1G)</p>		
 <p>Céfuroxime (C2G)</p>		
 <p>Céfamandole nafate (C2G)</p>		
 <p>Céfoxitine (C2G)</p>		
 <p>Ceftriaxone (C3G)</p>		



Céfotaxime (C3G)



Ceftazidime (C3G)



**Notre étude confirme la difficulté de prédiction d'allergie croisée entre les différentes céphalosporines.**

- *Réaction croisée entre pénicillines et carbapénèmes*

Il est admis que l'administration d'une carbapénème chez un patient allergique à une pénicilline est hautement dangereuse, en raison d'un taux d'allergie croisée entre ces deux classes d'antibiotique très élevé.

Cette attitude qui consiste à éviter toute carbapénème chez des patients supposés allergiques à une pénicilline, a été recommandée en se basant essentiellement sur une étude réalisée par Saxon et al (54) en 1988, qui a retrouvé 9 patients avec un test cutané positif à l'imipénème parmi 19 patients rapportant une histoire d'allergie à une pénicilline soit un taux d'allergie croisée de 47,7%.

Bien que l'estimation du taux d'allergie croisée entre carbapénème et pénicilline fut revue à la baisse dans deux études rétrospectives (11%) dans l'étude de Prescott et al (55) et 9,2% dans l'étude de Sodhi et al (56), il reste encore assez élevé voir tableau 12.

Tableau 12. Tableau résumant les principales études concernant l'allergie croisée entre carbapénème et pénicilline.

Etude, année (référence)	Patients avec allergie à la pénicilline		
	Patients, <i>n</i>	Réactions aux carbapénème	Taux AC %
Saxon et al, 1988 (54)	19	9	47,4
Prescott et al, 2004 (55)	51	5	9
Sodhi et al, 2004 (56)	163	15	9
Romano et al, 2006 (57)	112	1	0,89
Romano et al, 2007 (58)	104	1	0,96

AC : allergie croisée entre carbapénème et pénicilline.

Ce taux d'allergie croisée entre carbapénème et pénicilline était probablement surestimé, car dans toutes ces études citées précédemment, l'allergie à la pénicilline était rapportée par les patients et non confirmée par des tests cutanés ou biologiques, or 80 à 90% des patients se déclarant allergiques à une pénicilline ne le sont pas en réalité (47).

Notre étude, qui ne retrouve pas d'allergie croisée entre ces deux classes d'antibiotiques, confirme le faible taux d'allergie croisée retrouvé dans deux études réalisées par Romano et al.

La première étude (57) a inclus, entre 1997 et 2005, 112 patients allergiques à la pénicilline (allergie documentée par des tests cutanés positifs à au moins un déterminant de la pénicilline) et a retrouvé un taux d'allergie croisée entre imipénème et pénicilline de 0,89%.

Dans la deuxième étude, Romano et al (59) ont évalué l'incidence d'allergie au méropénème chez des patients allergiques à une pénicilline (allergie documentée). Ils retrouvent un taux d'allergie croisée de 0,96%.

**Notre étude indique que le taux d'allergie croisée entre les carbapénèmes et la pénicilline est relativement bas et que la pratique qui consiste à éviter systématiquement cette classe d'antibiotiques (ô combien utile lors des infections nosocomiales ou polymicrobiennes) chez des patients allergiques à une pénicilline doit être reconsidérée.**

- *Tests de réintroduction orale*

Dans notre étude, le test de réintroduction orale était réalisé dans le but d'affirmer l'absence de réactivité croisée entre amoxicilline et céfuroxime dans le cadre d'une réaction d'HSI IgE-dépendante à l'amoxicilline ou une céphalosporine.

56% de nos patients inclus dans l'étude ont répondu favorablement à notre convocation pour la réalisation de tests cutanés. Il n'est survenu aucune réaction clinique durant ou après le test de réintroduction orale chez les patients allergiques à l'amoxicilline et qui ont reçu céfuroxime, ou chez les patients allergiques à une céphalosporine et qui ont reçu l'amoxicilline, ceci est conforme aux résultats de la majorité des études (19) (20) qui ont montré que les tests de réintroduction orale aux  $\beta$ -lactamines chez l'adulte étaient bien tolérés lorsque les tests cutanés demeuraient négatifs.

Toutefois certaines études (20)(25) ont montré que les tests de réintroduction orale permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie à une  $\beta$ -lactamine dans les 17% des cas où les tests cutanés et/ou les tests in vitro sont négatifs, ce qui confirme l'intérêt majeur de tests de réintroduction orale dans le diagnostic d'allergie aux  $\beta$ -lactamines.



## CONCLUSION

A la lumière de notre étude, nous sommes en mesure de proposer les recommandations suivantes :

- 1- Les habitudes cliniques qui consistent à proscrire toutes les  $\beta$ -lactamines devant une allergie à l'une d'entre elles (pénicillines ou céphalosporines) sont basées sur une notion d'allergie croisée largement surestimée (au delà de 10%) entre ces deux classes d'antibiotiques, notre étude s'inscrit en opposition avec cette attitude thérapeutique et propose une autre alternative :
  - Quand le patient présente une HSI IgE-dépendante ou une notion d'allergie à une pénicilline, les céphalosporines dépourvues de la même chaîne latérale R1 que les pénicillines peuvent être prescrites sans bilan allergologique préalable. Ainsi un patient allergique à l'amoxicilline a un risque négligeable d'exprimer une sensibilité croisée avec ; céfazoline, toutes les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> générations sauf céfammandole et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> générations.
  - Le risque d'allergie croisée entre amoxicilline et carbapénème est beaucoup moins élevé que le suggèrent les études initiales, l'attitude thérapeutique qui consiste à éviter la prescription d'une carbapénème devant une allergie à l'amoxicilline doit être reconsidérée, le bénéfice liée à la prescription d'une carbapénème est supérieur au risque de survenue d'une allergie croisée entre une pénicilline (l'amoxicilline dans notre étude) et une carbapénème (Imipénem-cilastatine Tiénam®).
- 2- La classification actuelle des céphalosporines peut être améliorée et pourrait mieux tenir compte de la relation existante entre la structure chimique et l'activité allergénique des  $\beta$ -lactamines. Une classification basée sur la ressemblance de la structure chimique des différentes céphalosporines (notamment de leurs chaînes latérales R1 et R2) permet aux praticiens de mieux appréhender le potentiel allergéniques des céphalosporines (voir figure 23).

Cependant, la méconnaissance de tous les épitopes à l'origine des réactions allergiques croisée entre céphalosporines, rend indispensable la réalisation des tests cutanés à la recherche d'une sensibilité croisée.

- 3- Les tests de réintroduction orale présentent un intérêt majeur dans l'exploration d'allergie croisée entre  $\beta$ -lactamines. Un test de réintroduction oral négatif a une excellente valeur prédictive négative.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. oct 2003;58(10):961-972.
2. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 9 juin 2001;357(9271):1851-1853.
3. Mertes PM, Malinovsky JM, Laxenaire M-C. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. avr 2007;47(3):158-161.
4. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin. Microbiol. Rev.* oct 2005;18(4):638-656.
5. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, Papy E, Farfour É, Andremont A, et al. Évaluation de l'antibiothérapie des bactériémies et place d'une équipe mobile pour l'amélioration de la prescription antibiotique. *Médecine et Maladies Infectieuses*. nov 2010;40(11):637-643.
6. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. mai 1996;22(5):387-394.
7. Lepur D, Baršić B. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults: Antibiotic Timing in Disease Course and Outcome. *Infection*. 1 août 2007;35(4):225-231.
8. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit. Care Med*. nov 2006;34(11):2758-2765.
9. Ansart S. Antibiothérapie d'une méningite présumée bactérienne adulte (rationnel, modalités, durée, suivi). *Médecine et Maladies Infectieuses*. juill 2009;39(7-8):629-646.
10. Kim S-W, Jin JH, Kang SJ, Jung S-I, Kim Y-S, Kim C-K, et al. Therapeutic efficacy of meropenem for treatment of experimental penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *J. Korean Med. Sci*. févr 2004;19(1):21-26.
11. Flatz L, Cottagnoud M, Kühn F, Entenza J, Stucki A, Cottagnoud P. Ceftriaxone acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis and reduces levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci. *J. Antimicrob. Chemother*. févr 2004;53(2):305-310.
12. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kühn F, et al. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother*. oct 2004;48(10):3928-3933.
13. Bourguignon N, Veber B, Godier S, Frebourg N, Lemeland JF, Dureuil B. Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste des péritonites post-opératoires en réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. sept 1997;16(6):762.
14. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci*. 16 mai 1980;289(1036):321-331.
15. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother*. juin 1995;39(6):1211-1233.
16. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin. Microbiol.*

Rev. oct 1995;8(4):557-584.

17. Bousquet P-J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. déc 2005;45(8):626-632.

18. Annè S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* févr 1995;74(2):167- 170.

19. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N. Engl. J. Med.* 13 sept 2001;345(11):804-809.

20. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. févr 2009;64(2):183-193.

21. Mertes PM, De Blay F, Dong S. [Allergic risk in anaesthesia]. *Presse Med.* mars 2013;42(3):269-279.

22. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA). [Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. Société française d'anesthésie et réanimation. Société française d'allergologie]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2011;30(3):212-222.

23. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. janv 2002;57(1):45-51.

24. Dewachter P, Mouton-Faivre C. Risque allergique en anesthésie pédiatrique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mars 2010;29(3):215-226.

25. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. sept 2001;56(9):850-856.

26. Mínguez MA, Zapatero L, Caloto M, Martínez-Molero MI. A study of allergy to penicillin antibiotics in 1995 in the Child Allergy Department of the Gregorio Marañón University hospital. *Allergol Immunopathol (Madr)*. avr 1998;26(2):43-46.

27. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* janv 1984;73(1 Pt 1):76-81.

28. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*. 24 nov 1993;270(20):2456-2463.

29. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* déc 1977;60(6):339-345.

30. Gruchalla RS. Drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2002;2(4):295-296.

31. Herbert ME, Brewster GS, Lanctot-Herbert M. Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. *West. J. Med.* mai 2000;172(5):341.

32. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* mars 2007;136(3):340-347.

33. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review. *The Journal of Emergency Medicine*. mai 2012;42(5):612-620.

34. Girard JP. Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin and the cephalosporins demonstrated in men. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1968;33(5):428-438.

35. Levine BB. Antigenicity and cross-reactivity of penicillins and cephalosporins. *J. Infect. Dis.* oct 1973;128:Suppl:S364-366.
36. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 1975;1(3 Suppl):107-118.
37. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J. Infect. Dis.* mai 1978;137 Suppl:S74-S79.
38. Petz LD. Immunologic reactions of humans to cephalosporins. *Postgrad Med J.* févr 1971;47:Suppl:64-69.
39. Daulat S, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* juin 2004;113(6):1220-1222.
40. 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.* déc 2001;13(8):561-564.
41. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am. J. Med.* avr 2006;119(4):354.e11-19.
42. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Guéant J-L. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann. Intern. Med.* 6 juill 2004;141(1):16-22.
43. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, Blanca M, Moscoso del Prado J, Carreira J, et al. Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology.* 31 mars 1995;97(1-3):225-234.
44. Nagakura N, Shimizu T, Masuzawa T, Yanagihara Y. Anti-cephalexin monoclonal antibodies and their cross-reactivities to cephems and penams. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1990;93(2-3):126-132.
45. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics.* sept 2001;108(3):798-808.
46. American Academy of Family Physicians, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics.* mai 2004;113(5):1412-1429.
47. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA.* 16 mai 2001;285(19):2498-2505.
48. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J. Allergy Clin. Immunol.* févr 2006;117(2):404-410.
49. Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf.* mai 2008;7(3):295-304.
50. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas J-P, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin. Exp. Allergy.* sept 2005;35(9):1234-1242.
51. Somech R, Weber EA, Lavi S. Evaluation of immediate allergic reactions to cephalosporins in non-penicillin-allergic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009;150(3):205-209.
52. Harle DG, Baldo BA. Drugs as allergens: an immunoassay for detecting IgE antibodies to cephalosporins. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1990;92(4):439-444.
53. Sánchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ,

- et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J. Mol. Recognit.* juin 2003;16(3):148-156.
54. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.* août 1988;82(2):213-217.
55. Prescott WA Jr, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin. Infect. Dis.* 15 avr 2004;38(8):1102-1107.
56. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J. Antimicrob. Chemother.* déc 2004;54(6):1155-1157.
57. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R-M, Gaeta F, Pettinato R, Guéant J-L. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N. Engl. J. Med.* 29 juin 2006;354(26):2835-2837.
58. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R-M, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant J-L. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Annals of internal medicine.* 2007;146(4):266-9.
59. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R-M, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant J-L. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann. Intern. Med.* 20 févr 2007;146(4):266-269.

NANCY, le 4 octobre 2013  
Le Président de Thèse

NANCY, le 4 octobre 2013  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur C. MEISTELMAN**

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6658

NANCY, le 15/10/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**





---

## RESUME DE LA THESE

**Introduction :** Dans certaines situations cliniques, les patients supposés allergiques à une pénicilline ou une céphalosporine se voient contre-indiquer toutes les molécules de  $\beta$ -lactamines. Or l'alternative thérapeutique prescrite chez ces patients s'avère dans certains cas moins efficace, plus coûteux et présente plus d'effets secondaires.

**Objectif :** L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux d'incidence d'allergie croisée entre les différentes classes de bêtalactamines chez des patients adultes allergiques à une  $\beta$ -lactamine.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle avec analyse rétrospective de données cliniques, entre janvier 2009 et mai 2013, au sein du service d'allergo-anesthésie du CHU de Nancy.

Les 57 patients inclus dans l'étude avaient présenté une réaction d'HSI IgE-dépendante à l'amoxicilline ou à une céphalosporine, ils ont été classés en deux groupes : groupe amoxicilline et groupe céphalosporines. Tous les patients avaient bénéficié de tests cutanés avec l'amoxicilline, tazociline®, tiénam®, céfazoline, céfamandole, céfuroxime, céfoxitine, céftriaxone et céfotaxime. Trente deux patients avaient réalisé le test de réintroduction orale. Ils ont reçu soit une dose cumulée de 150 mg de céfuroxime soit une dose cumulée de 250 mg d'amoxicilline.

**Résultats :** le taux d'allergie croisée entre l'amoxicilline et les céphalosporines était de 4,5% (2,7% avec les C2G et 2,7% avec les C3G). Aucun patient allergique à l'amoxicilline n'a présenté d'allergie croisée au tiénam®. Le taux d'allergie croisée entre l'amoxicilline et la tazociline® était de 6,8%. Aucun patient n'a présenté de réaction lors des tests de réintroduction orale.

**Conclusion :** Les habitudes cliniques qui consistent à proscrire toutes les  $\beta$ -lactamines devant une allergie à l'une d'entre elles doivent être reconsidérées. La chaîne latérale R1 constitue un rôle important dans la survenue d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporine. Nos résultats montrent que le taux d'allergie croisée entre l'amoxicilline et les céphalosporines qui ne partagent pas la même chaîne latérale R1 (la céfazoline, toutes les C2G sauf céfamandole et toutes les C3G) est faible. Le bénéfice lié à la prescription d'une carbapénème est supérieur au risque de survenue d'une allergie croisée avec l'amoxicilline. Une classification basée sur la relation structure-activité permet de mieux appréhender le potentiel allergénique des céphalosporines entre elles.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Study of the prevalence of cross-reactivity between beta-lactam antibiotics in adults.  
Optimization of therapeutic choice.

---

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2013

---

MOTS CLES : hypersensibilité, anaphylaxie, allergie, allergie croisée, bêtalactamines.

---

## INTITULE ET ADRESSE

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---