

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 11 octobre 2016
Par Monsieur Maxime GODCHAUX**

LES HYPERSENSIBILITES AUX BETA-LACTAMINES

Membres du jury :

Président : Mr le Professeur DINE Thierry

Professeur des universités en pharmacie.
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Lille 2.
Pharmacien praticien hospitalier.

Assesseur(s) : Mr le Maître de conférences HERMANN Emmanuel

Maître de conférences en pharmacie.
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Lille 2.

Mme le Docteur ROUSSEL Céline

Docteur en médecine générale ; allergologue.

Mr le Docteur REBIER François

Pharmacien titulaire, Hem.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice-présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

A monsieur le professeur Thierry DINE, président du jury

Pour avoir accepté de présider le jury et de prendre part à ce projet, vous avez toute ma reconnaissance.

A monsieur le maître de conférences Emmanuel HERMANN, directeur de thèse

Pour le temps que vous m'avez consacré, les nombreux conseils que vous m'avez apportés et pour vos relectures qui m'ont permis de mener et de réaliser ce travail dans d'excellentes conditions.

A madame Céline ROUSSEL, membre de jury

Pour avoir accepté de faire partie du jury, pour ce que vous m'avez apporté lors du stage hospitalier de 5^{ème} année, pour le temps consacré à la lecture et à l'amélioration du contenu de cette thèse, je vous remercie profondément.

A monsieur François REBIER, membre de jury

Pour la confiance que vous m'avez témoignée lors de mon stage de 6^{ème} année, pour les conseils et l'expérience que vous m'avez apportés, je vous en suis très reconnaissant.

Je dédie cette thèse...

A mes parents,

Pour tout ce que vous m'avez apporté depuis mon enfance ; votre amour, votre soutien permanent, votre confiance à mon égard, votre disponibilité, l'éducation que j'ai reçue... vous m'avez donné tous les outils pour réussir. Rien ne saurait mesurer l'estime et l'amour que je vous porte.

A ma sœur et à mon frère,

Merci pour tout l'amour et l'affection dont vous m'avez toujours fait part. Malgré la distance et notre différence d'âge, vous avez été présents à chaque étape de ma vie. Soyez témoins de mon profond amour.

A mes grands parents,

Pour qui je porte beaucoup d'estime. Vous m'avez guidé, aimé et aidé à faire de moi le jeune homme que je suis aujourd'hui.

A mes nièces et à mon neveu,

Vous m'apportez du bonheur à chaque fois que je vous côtoie. Merci pour ces moments de complicité. je tâcherai de vous transmettre les valeurs que l'ont m'a apprises .

A mes cousines,

Je vous porterai toujours dans mon cœur.

A mes oncles et tantes,

Merci pour toute la bienveillance dont vous m'avez fait part depuis tout petit.

A mes amis,

Simon, Tristan, Olivier, Martin, Marine, Gabrielle, Clémentine, Quentin, Thomas, Bastien, Marine et Rodolphe... merci pour tous ces merveilleux moments partagés ensemble, je me suis construit et épanoui à vos côtés . Merci également pour votre soutien dans les moments de doute et de stress. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance. J'espère que notre amitié ne s'éteindra jamais.

Liste des abréviations :

AGEP : Acute generalized exanthematous pustulosis

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ATB : Antibiotiques

BL : Bêta-lactamines

Blases : Bêta-lactamases

BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu

CMI : Concentration minimale inhibitrice

DDJ : Dose délivrée journalière

DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EI : Effets indésirables

HS : Hypersensibilité

HSI : Hypersensibilités immédiates

HSM : Hypersensibilités médicamenteuses

HSR : Hypersensibilités retardées

IDR : Test intradermiques

MDM : mixture de déterminants mineurs

OMS : Organisation mondiale de la santé

PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée

PLP : Protéines liant la pénicilline / PBP : protein binding penicillin

PPL : benzylpenicilloy polylysine

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SJS : Syndrome de Stevens Johnson

TEN : Toxic epidermal necrolysis

TP : Test de provocation

TPO : Test de provocation par voie orale

Liste des figures :

FIGURE 1 : CONSOMMATION GLOBALE D'ATB AU NIVEAU MONDIAL (PAR CLASSE) EN 2000 ET 2010. RESULTATS EXPRIMES EN UNITES DE PRISE (IE, AMPOULES, COMPRIMES...)	26
FIGURE 2 : DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DE LA CONSOMMATION EUROPEENNE (EN VILLE) D'ATB A USAGE SYSTEMIQUE EN 2014; RESULTATS EXPRIMES EN DDJ/1000 HABITANTS/JOUR.	28
FIGURE 3 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ATB EN SECTEUR DE VILLE, FRANCE (2004-2014)	30
FIGURE 4 : DISTRIBUTION DE LA CONSOMMATION D'ATB EN SECTEUR DE VILLE, FRANCE, 2014	30
FIGURE 5 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION PAR CLASSE D'ANTIBIOTIQUES EN SECTEUR DE VILLE, FRANCE, 2004-2014, DONNEES ANSM	31
FIGURE 6 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ATB EN SECTEUR HOSPITALIER, FRANCE, 2004-2014, DONNEES ANSM	32
FIGURE 7 : DISTRIBUTION DE LA CONSOMMATION D'ATB EN SECTEUR HOSPITALIER, FRANCE, 2014	32
FIGURE 8 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION PAR CLASSE D'ATB DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE, FRANCE, 2004-2014	33
FIGURE 9 : REPARTITION DE LA CONSOMMATION D'ATB EN FRANCE SELON LES DIFFERENTES TRANCHES D'AGE EN 2013.	34
FIGURE 10 : COMPARATIF DES EVOLUTIONS DES CONSOMMATIONS D'ATB AUX USA ET EN FRANCE EN 2000 ET 2010 (PAR UNITES DE PRISE)	35
FIGURE 11 : REPARTITION DE LA CONSOMMATION D'ATB AUX USA PAR CLASSE DE MEDICAMENT DANS LE SECTEUR AMBULATOIRE (EXPRIMEE EN POURCENTAGE)	36
FIGURE 12 : TAUX DE NOTIFICATION DES CAS D'EFFETS INDESIRABLES PAR CLASSE D'ATB, FRANCE, 2014, DONNEES ANSM/BNPV	37
FIGURE 13 : NOMBRE DE CAS, PART DE CAS GRAVES, NOMBRE D'EI ET NOMBRE DE DDJ PAR CLASSE D'ATB, FRANCE, 2014, DONNEES ANSM/BNPV	37
FIGURE 14 : NOYAU BETA-LACTAME	39
FIGURE 15 : FORMATION DU TRIPEPTIDE ACV	41
FIGURE 16 : ETAPES DE SYNTHESE DES CEPHALOSPORINES ET DES PENICILLINES.	42
FIGURE 17 : STRUCTURE DE BASE DES PENICILLINES	43
FIGURE 18 : STRUCTURE DE BASE DES CEPHALOSPORINES	49
FIGURE 19 : INFLUENCE DES MODIFICATIONS STRUCTURALES SUR LES PROPRIETES DE LA MOLECULE.	50
FIGURE 20 : ORGANIGRAMME DES HYPERSENSIBILITES	58
FIGURE 21 : CHRONOLOGIE DES HSM	59
FIGURE 22 : CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS COMPLETEE DES CHRONOLOGIES DES DIFFERENTES REACTIONS.	60
FIGURE 23 : DEROULEMENT DES DIFFERENTS EVENEMENTS PRESENTS LORS D'UNE REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I.	62

FIGURE 24 : CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES DE L'ACTIVATION DES MASTOCYTES .	66
FIGURE 25 : LES ETAPES DE L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV	70
FIGURE 26 : REPRESENTATION DES TROIS HYPOTHESES QUI POURRAIENT EXPLIQUER LA RECONNAISSANCE D'UN MEDICAMENT PAR LE SYSTEME IMMUNITAIRE: L'HYPOTHESE DE L'HAPTENE, CELLE DITE DU "DANGER" ET L'HYPOTHESE DE L'INTERACTION PHARMACOLOGIQUE.	74
FIGURE 27 : DETERMINANTS ANTIGENIQUES MAJEURS ET MINEURS DE LA BENZYLPENICILLINE	80
FIGURE 28 : PROPOSITION DE DETERMINANTS ANTIGENIQUES POUR LES CEPHALOSPORINES	82
FIGURE 29 : PROPOSITION DE DETERMINANTS ANTIGENIQUES POUR L'ACIDE CLAVULANIQUE	83
FIGURE 30 : PROPOSITION DE QUESTIONNAIRE SUR LES ALLERGIES MEDICAMENTEUSES	102
FIGURE 31 : PROPOSITION DE DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DANS LE CADRE D'UNE HSM.	113
FIGURE 32 : PROPOSITION DE DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DANS LE CADRE D'UNE HSM, REALISEE A PARTIR DU CONSENSUS DE 2014	121

Liste des tableaux :

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DE RING ET MESSMER MODIFIEE.	76
TABLEAU 2 : (A) TABLEAU RECAPITULATIF INDIQUANT LES HOMOLOGIES DE CHAINES LATERALES (EN C7) PARMIS LES DIFFERENTES CEPHALOSPORINES / (B) TABLEAU RECAPITULATIF INDIQUANT LES HOMOLOGIES DE CHAINES LATERALES ENTRE LES CEPHALOSPORINES (C7) ET LES PENICILLINES (C6). (SAME : IDENTIQUE, SIMILAR : SIMILAIRE, Δ : DIFFERENT).....	89
TABLEAU 3 : (A) TABLEAU RECAPITULATIF INDIQUANT LES HOMOLOGIES DE CHAINES LATERALES (EN C3) PARMIS LES DIFFERENTES CEPHALOSPORINES / (B) TABLEAU RECAPITULATIF INDIQUANT LES HOMOLOGIES DE CHAINES LATERALES ENTRE LES CEPHALOSPORINES (C3) ET LES PENICILLINES (C3) . (SAME : IDENTIQUE, SIMILAR : SIMILAIRE COMME L'ACETYLOXY METHYLE DU CEFOTAXIME ET L'AMINOCARBONYL-OXY METHYLE DU CEFUROXIME, Δ : DIFFERENT).....	89
TABLEAU 4 : CONCENTRATIONS NON-IRRITANTES EN VUE DE LA REALISATION DES TESTS CUTANES (SPT: SKIN PRICK TEST, IDT: INTRADERMAL TEST, PT: PATCH TEST).....	104

Table des matières :

I. INTRODUCTION:	17
II. RAPPEL HISTORIQUE	19
II.1. HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DE LA PENICILLINE :	19
II.1.1. Vincenzo TIBERIO :.....	19
II.1.2. Joseph LISTER :.....	19
II.1.3. Ernest DUCHESNE :.....	20
II.1.4. Alexander FLEMING :.....	21
II.1.5. FLOREY et CHAIN :.....	22
II.2. HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DES CEPHALOSPORINES :	23
III. ETAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION ET DE LA PLACE DES BL EN THERAPEUTIQUE :	25
III.1. AU NIVEAU MONDIAL :.....	25
III.2. AU NIVEAU EUROPEEN :.....	27
III.3. AU NIVEAU FRANÇAIS :.....	28
III.3.1. En ville :.....	29
III.3.2. Dans les établissements de santé :.....	31
III.4. AU NIVEAU AMERICAIN :.....	34
III.5. PART DES EFFETS INDESIRABLES (EI) CAUSES PAR LES BL :	36
IV. LES CARACTERISTIQUES DES BL	39
IV.1. STRUCTURE CHIMIQUE :.....	39
IV.1.1. Le noyau bêta-lactame :.....	39
IV.2. MODE ACTION DES BL :	40
IV.3. SYNTHÈSE DES BL.....	41
IV.4. LES SOUS FAMILLES DE BL :.....	42
IV.4.1. Les Pénicillines (= pénames) :	42
IV.4.1.1. Les pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases :	44
IV.4.1.1.1. Pénicilline G ou benzylpénicilline :.....	44
IV.4.1.1.2. Pénicilline V ou phénoxyéthylpénicilline :.....	45
IV.4.1.2. Les pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases :.....	45
IV.4.1.2.1. Pénicilline M ou isoxazolylpénicillines (antistaphylococciques) :	45
IV.4.1.2.2. Pénicilline A ou aminopénicillines :	45
IV.4.1.3. Pénicillines antipycocyaniques (antipseudomonas) :.....	47
IV.4.1.3.1. Carboxypénicilline :.....	47
IV.4.1.3.2. Uréidopénicilline :.....	47
IV.4.2. Les amidinopénicilline :.....	48
IV.4.3. Les céphalosporines :	48
IV.4.3.1. Céphalosporine de Première Génération :	50
IV.4.3.2. Céphalosporine de Seconde Génération :	51
IV.4.3.3. Céphalosporine de Troisième et Quatrième Générations :.....	52
IV.4.3.4. Les autres céphalosporines :.....	52
IV.4.4. Les carbapénèmes :.....	53
IV.4.5. Les monobactames :	54
IV.4.6. Les inhibiteurs de bêta-lactamases (oxapénams, clavams) :.....	55
IV.4.6.1. Acide clavulanique :.....	55
IV.4.6.2. Tazobactam (acide sulfone triazolylméthyl pénicillanique) :.....	56
IV.4.6.3. Sulbactam :.....	56
V. INTERACTION AVEC LE SYSTEME IMMUNITAIRE :	57
V.1. AVANT PROPOS :	57
V.2. PHYSIOPATHOLOGIE :	59
V.3. LES DIFFÉRENTS TYPES D'HS IMMUNOLOGIQUE :	61
V.3.1. L'hypersensibilité de type I :	61
V.3.1.1. La phase de sensibilisation :.....	62
V.3.1.2. La phase effectrice :.....	63
V.3.1.3. Les médiateurs retrouvés lors de la dégranulation :	64
V.3.1.3.1. Les médiateurs préformés:.....	64
V.3.1.3.2. Les médiateurs néoformés:.....	64
V.3.1.3.3. Les cytokines :	65

V.3.2.	<i>L'hypersensibilité de type II</i> :.....	66
V.3.3.	<i>L'hypersensibilité de type III</i> :.....	67
V.3.4.	<i>L'hypersensibilité de type IV</i> :.....	67
V.3.4.1.	La phase de sensibilisation :.....	67
V.3.4.2.	La phase effectrice :.....	68
V.3.4.3.	Les autres cellules impliquées :.....	70
V.4.	LES HS NON ALLERGIQUES :.....	71
V.5.	LE POUVOIR IMMUNOGENE DES BL:.....	72
V.6.	LES SIGNES CLINIQUES :.....	74
V.6.1.	<i>Les signes généraux</i> :.....	75
V.6.2.	<i>L'anaphylaxie</i> :.....	75
V.7.	LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :.....	76
V.7.1.	<i>Les anti-histaminiques</i> :.....	77
V.7.2.	<i>Les corticoïdes</i> :.....	77
V.7.3.	<i>L'adrénaline</i> :.....	77
V.7.4.	<i>Les mesures à prendre</i> :.....	78
V.8.	LES DETERMINANTS ANTIGENIQUES DES BL :.....	79
V.8.1.	<i>Benzylpénicilline</i> :.....	79
V.8.2.	<i>Amoxicilline</i> :.....	80
V.8.3.	<i>Céphalosporines</i> :.....	81
V.8.4.	<i>Carbapénèmes</i> :.....	82
V.8.5.	<i>Monobactames</i> :.....	82
V.8.6.	<i>Clavams</i> :.....	83
V.9.	LES FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPEMENT D'UNE HSM :.....	83
V.9.1.	<i>Facteurs liés à la molécule</i> :.....	83
V.9.1.1.	Caractéristiques structurales et chimiques de la molécule :.....	83
V.9.1.2.	Mode d'administration et dosage :.....	84
V.9.1.3.	Voie d'administration :.....	84
V.9.2.	<i>Facteurs liés aux patients</i> :.....	84
V.9.2.1.	Age :.....	84
V.9.2.2.	Sexe :.....	85
V.9.2.3.	Antécédents de réactions allergiques :.....	85
V.9.2.4.	Atopie :.....	85
V.9.2.5.	Maladies concomitantes :.....	86
V.9.2.6.	Génétique :.....	86
V.10.	LES REACTIONS CROISEES :.....	87
V.10.1.	<i>Entre pénicillines</i> :.....	88
V.10.2.	<i>Entre céphalosporines</i> :.....	88
V.10.3.	<i>Entre pénicillines et céphalosporines</i> :.....	90
V.10.4.	<i>Aztréonam - pénicillines / céphalosporines</i> :.....	92
V.10.5.	<i>Carbapénèmes - pénicillines / céphalosporines</i> :.....	92
V.10.6.	<i>Le cas de l'association avec des inhibiteurs de blases</i> :.....	93
V.10.7.	<i>Le cas de l'hypersensibilité multiple aux médicaments (MDH)</i> :.....	94
V.11.	LES HS AUX BL CHEZ LES ENFANTS :.....	95
V.11.1.	<i>Les Tests</i> :.....	95
V.11.1.1.	IgE spécifiques :.....	96
V.11.1.2.	TPO :.....	96
V.11.2.	<i>Réactions croisées et resensibilisation</i> :.....	96
V.11.3.	<i>Recommandations</i> :.....	97
VI.	LES OUTILS D'AIDE AU DIAGNOSTIC :.....	98
VI.1.	AVANT PROPOS:.....	98
VI.2.	ANAMNESE :.....	99
VI.3.	LES TESTS CUTANES :.....	103
VI.3.1.	<i>Prick test</i> :.....	103
VI.3.1.1.	Réalisation :.....	103
VI.3.2.	<i>Les tests intradermiques (IDR)</i> :.....	106
VI.3.3.	<i>Patch test</i> :.....	106
VI.4.	LES TESTS BIOLOGIQUES :.....	107
VI.4.1.	<i>Le dosage des IgE spécifiques</i> :.....	107

VI.4.2.	<i>Test d'activation des basophiles (BAT) :</i>	108
VI.4.3.	<i>Détection in vitro des cellules T spécifiques :</i>	109
VI.4.4.	<i>Le test de transformation lymphocytaire :</i>	109
VI.5.	TEST DE PROVOCATION :	109
VI.5.1.	<i>Impact des tests de provocation :</i>	110
VI.6.	LES AUTRES TESTS :	111
VI.7.	« MANAGEMENT DES RESULTATS » :	112
VI.8.	EVOLUTION DE LA SENSIBILISATION :	114
VI.9.	RISQUES DUS A LA REALISATION DE CES TESTS :	115
VI.9.1.	<i>Réaction d'ordre allergique :</i>	115
VI.9.2.	<i>Risque de resensibilisation :</i>	115
VI.10.	DESENSIBILISATION :	116
VI.10.1.	<i>Indications :</i>	117
VI.10.2.	<i>Contre indications :</i>	117
VI.10.3.	<i>Déroulement :</i>	118
VI.10.4.	<i>Réactions pendant le protocole de désensibilisation :</i>	119
VI.10.5.	<i>Limites :</i>	120
VI.11.	LA PRISE EN CHARGE PAR LE MEDECIN GENERALISTE :	120
VI.12.	LE ROLE DU PHARMACIEN :	122
VII.	DISCUSSION / CONCLUSION :	123
	BIBLIOGRAPHIE :	126

I. Introduction:

La découverte de la pénicilline à la fin des années 1920 demeure l'un des événements majeurs de l'histoire de la médecine. Les découvertes successives des autres antibiotiques de la grande famille des Bêta-Lactamines (BL) (années 50-80) ont véritablement changé la donne en matière de lutte contre les infections bactériennes. On estime d'ailleurs de nos jours qu'elles ont permis une augmentation de la durée de vie d'en moyenne 10 ans.

Ces BL font parties actuellement des antibiotiques et donc des médicaments les plus prescrits et consommés au monde avec plus de 40 milliards d'unités utilisées chaque année¹.

De part leur place importante en thérapeutique mais également leur capacité à déclencher des réactions immunitaires, ce groupe de médicaments fait partie, avec les antiépileptiques et les anti inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), des médicaments qui sont à l'origine du plus grand nombre d'hypersensibilités médicamenteuses (HSM).

Il apparaît évident aujourd'hui que ces réactions d'hypersensibilités (HS) sont des problèmes importants dans le domaine de l'allergologie de part l'incidence des réactions dues à l'usage de BL, au coût sociétal qu'elles engendrent mais aussi aux difficultés de diagnostic dû à l'hétérogénéité des réactions HS et à la diversité des signes cliniques rencontrés.

Dans la première partie un bref rappel historique des découvertes des pénicillines et des céphalosporines sera évoqué.

Dans un second temps il sera nécessaire de voir la place de ces antibiotiques en thérapeutique pour mieux prendre conscience de l'impact que peuvent engendrer les réactions d'HS. Un état des lieux de leur consommation en France, en Europe et dans le monde (en insistant sur la consommation Américaine) sera effectué.

Puis chacune des molécules appartenant à ces classes sera décrite à l'aide de ses caractéristiques chimiques et pharmacocinétiques. Cela permettra de montrer précisément les similitudes et différences qui existent entre ces deux principaux sous groupes de BL. Les autres sous groupes de BL seront évidemment évoqués et décrits.

Dans la quatrième partie sera détaillé l'ensemble des réactions d'HS dues à l'utilisation de ces antibiotiques. Leurs particularités immunologiques et cliniques seront particulièrement développées. Deux points importants seront détaillés à savoir l'existence d'allergies croisées entre certains sous groupes de BL (épidémiologie, causes de survenu...) et la place de la génétique dans ces HS (phénomènes de prédisposition).

La dernière partie sera centrée sur le diagnostic de ces HS, l'ensemble des moyens permettant de mettre en évidence l'existence d'une HS, les valeurs prédictives de chacune d'entre elles et les algorithmes décisionnels qui sont à la disposition des médecins. Les risques de réactions et de resensibilisations à la suite de la réalisation de certains tests seront également abordés.

Enfin un récapitulatif des points importants précédemment évoqués sera établi et fera office de conclusion. D'autres notions seront abordées comme le coût engendré par l'absence de diagnostic de certitude ainsi que les alternatives possibles suite à l'annonce d'une HS à une des molécules du groupe. Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces HSM sera également détaillé.

II. Rappel historique

Il convient de rappeler en quelques pages les principales étapes de la découverte de la pénicilline et des céphalosporines, en détaillant successivement les études et scientifiques qui jouèrent, à différents niveaux, un rôle important dans ce qui est défini comme étant un événement marquant de l'histoire de la médecine.

II.1. Historique de la découverte de la pénicilline :

Tout le monde ou presque connaît plus ou moins en détail la découverte en partie « chanceuse » de la pénicilline par Alexander Fleming. Il semblait cependant important de revenir plus en détail sur les étapes de cette découverte mais aussi sur le travail de quelques scientifiques qui, quelques années auparavant, avaient mis en évidence l'activité bactéricide de certaines substances.

II.1.1. Vincenzo TIBERIO :

Scientifique et médecin italien né en 1869 à Sepino . Il fit une observation particulière : Il constata que les gens qui consommaient l'eau présente dans un puits de recueil des eaux de pluie ,situé non loin de son habitation, étaient plus souvent atteints de troubles digestifs (entérites) lorsque les parois du puits venaient d'être nettoyées et donc dépourvues de moisissures . Il établit donc un lien entre la présence des moisissures et celle des bactéries.

Il voulait montrer qu'il y avait une relation entre les deux organismes, une sorte de « compétition » vitale. Ses études lui permirent de découvrir des propriétés bactéricides propres à certaines substances contenues dans ces moisissures.

II.1.2. Joseph LISTER :

En 1870, Il découvrit que des échantillons d'urine contaminée par des moisissures n'étaient pas en mesure d'être le siège d'une colonisation bactérienne. D'autre part il se rendit compte que la souche *Penicillium glaucum* était pourvue de propriétés antibactériennes. Cette découverte permit d'ailleurs de traiter la plaie d'une infirmière par cette même souche.

II.1.3. Ernest DUCHESNE :

Médecin français né en 1874 à Paris qui a été l'un des tout premiers à mettre en évidence un antagonisme entre les bactéries et les moisissures. Durant son cursus il a mené différentes expériences et à pu observer, grâce entre autres aux travaux qui avait été mené par son maître (Gaston Roux) que :

- Les moisissures prolifèrent dans des milieux où les microbes ne se développent pas ou peu.
- Lorsqu'on sème en même temps des bactéries et des moisissures il apparaît un antagonisme au profit des bactéries.
- Une pullulation rapide et une meilleure résistance sont les raisons de la suprématie presque constante des microbes sur les moisissures.

Il est vrai qu'à cette époque certaines théories avaient déjà été émises concernant cet « antagonisme » et à l'effet bactériostatique de certaines moisissures. Mais son expérience a permis de confirmer en partie ces hypothèses et de trouver la cause biologique de cet antagonisme. Ses découvertes sont énumérées dans la thèse qu'il a rédigée à la fin de ses études et dont le titre est « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonismes entre les moisissures et les microbes ».

Durant ses études à l'école du service de santé militaire de Lyon il a donc mené une expérience permettant de savoir si, avant de mourir, les moisissures pouvaient porter atteinte à la virulence des microbes. Pour cela il a donc, dans un premier temps, inoculé des colibacilles (*Escherichia coli*) à un cobaye et *Salmonella typhi* (anciennement nommé bacille d'Elberth, l'agent du typhus) à l'autre. Il observera la mort des ces deux cobayes 24h plus tard.

Puis vint la seconde phase de l'expérimentation où il répéta la première expérience avec pour seule différence l'inoculation , pour chacun des deux cobayes, d'une dose de *Penicillium glaucum*. Les cobayes présentèrent uniquement une légère hyperthermie.

Bien que cette expérience eût été incomplète (injection de cultures microbiennes pures afin de vérifier la réponse du cobaye) elle constitue le premier exemple de pénicillothérapie (décembre 1897)².

Il termina donc sa thèse par ces mots qui, à posteriori, donne à cette conclusion un caractère prophétique :

On peut donc espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de concurrence biologique entre moisissures et microbes, étude seulement ébauchée par nous et à laquelle nous n'aurons d'autres prétentions que d'avoir apporté ici une très modeste contribution, on arrivera, peut-être à la découverte d'autres faits directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique .

Hélas malgré les félicitations reçues lors du soutien de sa thèse, aucune étude ou expérience n'a eu lieu par la suite en reprenant les bases de son travail.

Tombées dans l'oubli à l'époque, il est néanmoins clairement établi aujourd'hui que ces découvertes constituent l'une des premières ébauches de la compréhension des moyens visant à lutter contre les infections bactériennes.

Certain le considère même comme « le théoricien précurseur de l'antibiothérapie »

³.

II.1.4. Alexander FLEMING :

Chercheur et scientifique écossais né en 1881 qui, au début de sa carrière, a travaillé dans le « service d'inoculation » du Saint Mary's Hospital dirigé par le bactériologiste Almroth Wright. Il avait la faculté de s'intéresser à des résultats d'expériences qui pouvaient paraître totalement inintéressants aux yeux de ses collègues. Il mit par exemple en culture son propre mucus nasal et s'aperçut de la présence d'une zone dépourvue de toute croissance bactérienne aux alentours de celui-ci. La réalisation de test in vitro lui permis de démontrer le rôle d'une enzyme qu'il appela lysozyme et qui était donc pourvue de propriétés bactériostatiques.

A son retour de vacances, au matin du trois septembre 1928, il découvrit que ses boîtes de Petri, préalablement constituées de staphylocoques, avait été contaminées

par des moisissures. Il observa alors la présence d'un halo autour de la colonie, un cercle dépourvu de toute activité bactérienne. Fleming fit alors l'hypothèse qu'une substance secrétée par le champignon, éventuellement le lysozyme, était responsable de la non prolifération de ces staphylocoques. Il réitéra l'expérience et montra que l'extrait de ce champignon, lorsqu'il est chauffé à 45 degrés pendant trois heures est responsable de la destruction de ces germes mais que l'activité bactéricide disparaît lorsque la température atteint 56 degrés. Par la suite il va donc pratiquer des tests in vitro et découvrir les pouvoirs de cette substance nouvellement découverte : celle ci exerce une action contre les streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, gonocoques, méningocoques, sur le bacille de la diphtérie mais elle est dépourvue d'action bactéricide sur le bacille de la typhoïde et sur quelques autres bactéries.

Alexander Fleming va alors tout faire pour permettre l'identification de cette moisissure. Pour cela il va faire appelle à un mycologue, J.Latouche, qui va mettre en évidence un *Penicillium rubrum* (pour être exacte, la souche appartient à une autre espèce proche de celle ci, dénommée *Penicillium notatum*) . Le genre mis en évidence donnera son nom à l'antibiotique ⁴.

L'étape suivante sera celle de la purification. Il va donc demander à deux de ses assistants, F.Ridley et S.Craddock de s'en occuper. Cela permettra à A.Fleming de tester cet extrait purifié en partie sur des animaux de laboratoire et de montrer l'absence de toxicité. Cependant il va se rendre compte que cette substance ne dispose que d'une faible activité in vivo et va donc conclure que celle ci ne sera non pas utile pour le traitement d'infections par voie générale, mais uniquement pour un usage antiseptique. Il écrira que la pénicilline « peut constituer un antiseptique efficace si on l'injecte ou si on l'applique sur les plaies infectées par les microbes sensibles à la pénicilline ». Ce n'est qu'à la fin des années 1930 que ses travaux seront repris par d'autres scientifiques d'Oxford.

II.1.5. FLOREY et CHAIN :

A partir de la purification incomplète de la pénicilline obtenue par ses collaborateurs, Florey va alors tester la toxicité de la pénicilline sur des souris. Puis il va refaire cette expérience avec injection de streptocoques et s'apercevoir que tous les animaux survivent alors même que les doses de pénicilline utilisées sont faibles.

Ces chercheurs se sont donc basés sur la découverte de Fleming pour isoler et stabiliser la pénicilline, ouvrant ainsi la voie à une production de masse et donc à des perspectives thérapeutiques importantes. Les premiers tests chez l'Homme ont lieu en 1941, permettant ainsi de vérifier l'absence de toxicité de la molécule et ses propriétés en cas d'infection. Hélas les stocks vont s'épuiser rapidement.

En pleine guerre, ces chercheurs n'ont d'autre choix que de se tourner vers l'autre côté de l'atlantique et c'est donc en juin 1941 que Florey , accompagné par un chimiste (N.Heatley), part aux Etats-Unis pour collaborer avec les entreprises pharmaceutiques américaines afin de produire en masse de la pénicilline.

L'entrée en guerre des USA, suite à l'attaque de Pearl Harbor, fera de la production de pénicilline une priorité nationale. Les grandes industries pharmaceutiques américaines puis (quelques temps plus tard) anglaises tâcheront de produire rapidement et en quantité ce nouvel antibiotique.

Ce n'est qu'en 1943 que la pénicilline sera totalement purifiée. L'utilisation de souches hyperproductrices de pénicilline (soit des souches mutantes de *Penicillium notatum* ou l'utilisation de *Penicillium chryseogenum*) permettra une augmentation importante des rendements⁵.

La découverte en 1944 de la structure chimique de la pénicilline va ouvrir la voie aux molécules semi-synthétiques et c'est l'addition de radicaux au niveau des chaînes latérales qui permettra d'obtenir quelques années plus tard de nouvelles molécules aux propriétés pharmacocinétiques et thérapeutiques nettement supérieures.

Fleming, Florey et Chain seront récompensés le 10 décembre 1945 en se voyant attribuer le prix Nobel de médecine et de physiologie pour la découverte de la pénicilline⁵.

II.2. Historique de la découverte des céphalosporines :

Les céphalosporines ont été isolées à partir de culture de *Cephalosporium acremonium* en 1948 par un scientifique italien dénommé G.Brotzu. Il remarqua que les substances qu'il venait d'isoler étaient efficaces contre une très grande variété de bactéries Gram positif et Gram négatif, y compris sur l'agent responsable de la

typhoïde (*Salmonella typhi* qui à la particularité de posséder des bêta-lactamases (blases), qui annihilent l'effet antibactérien de certains antibiotiques).

N'ayant pas la capacité d'étudier plus en profondeur ce qu'il observa, il envoya cette souche aux scientifiques d'Oxford.

Ceux ci parvinrent à isoler trois composants :

- La céphalosporine P dotée d'une activité antibactérienne relativement faible
- La céphalosporine N identique a Pénicilline N
- La céphalosporine C analogue au 7-ACA (acide 7-aminocéphalosporanique)(passe de l'un à l'autre via une réaction d'hydrolysatation)

Les substances contenant 7 ACA (dérivé de la céphalosporine C) ont la particularité d'être stable en milieu acide et sont résistantes aux pénicillinases.

La céphalosporine C est à l'origine de l'ensemble des céphalosporines semi-synthétiques.

III. Etat des lieux de la consommation et de la place des BL en thérapeutique :

Avant de détailler les mécanismes propres aux HS aux BL il semble important de décrire la place prépondérante qu'a ce groupe d'antibiotiques en thérapeutique, de détailler leurs places parmi l'ensemble des antibiotiques, à la fois au niveau français (secteur hospitalier et en ville), au niveau européen mais aussi au niveau mondial avec une attention particulière vis à vis de la consommation américaine. Cette dernière description va permettre de mettre en perspective de nombreuses études américaines qui seront détaillées dans les autres parties et qui serviront à la rédaction de celles-ci. Enfin quelques autres données (telle que la consommation d'antibiotiques par classe d'âge ou encore le nombre de notifications d'effets indésirables pour chaque groupe d'antibiotiques) seront décrites à la fin de cette partie.

III.1. Au niveau mondial :

Il existe depuis plusieurs années une hausse continue de la consommation mondiale d'antibiotiques. Ce phénomène s'explique par l'émergence de nombreux pays, par leur développement économique et donc par un accès facilité à l'usage des antibiotiques .Cela s'explique aussi par la consommation élevée des premières puissances économiques malgré des politiques visant à réduire leur consommation afin de limiter les coûts et les résistances. Le graphique ci-dessous (Figure 1) met en évidence l'augmentation de cette consommation au niveau mondial (plus de 36% de hausse constatée en dix ans, passant de 54 milliards à 74 milliards d'unités consommées chaque année)¹.

On peut aisément constater que les pénicillines et les céphalosporines sont les deux groupes d'antibiotiques les plus consommés (environ 60%). Ceci s'explique par le fait qu'elles aient été découvertes en premier, que l'on a donc plus de recul par rapport aux autres antibiotiques en terme de sécurité d'emploi et du nombre restreint d'effets indésirables mais aussi par le fait qu'elles figurent en première ligne pour le traitement de nombreuses infections (infections de la sphère ORL, etc...) Leur consommation a augmenté de 40% depuis 15 ans. A noter également que les

carbapénèmes ont elles aussi vu leur consommation augmenter de 40% depuis l'an 2000 ¹.

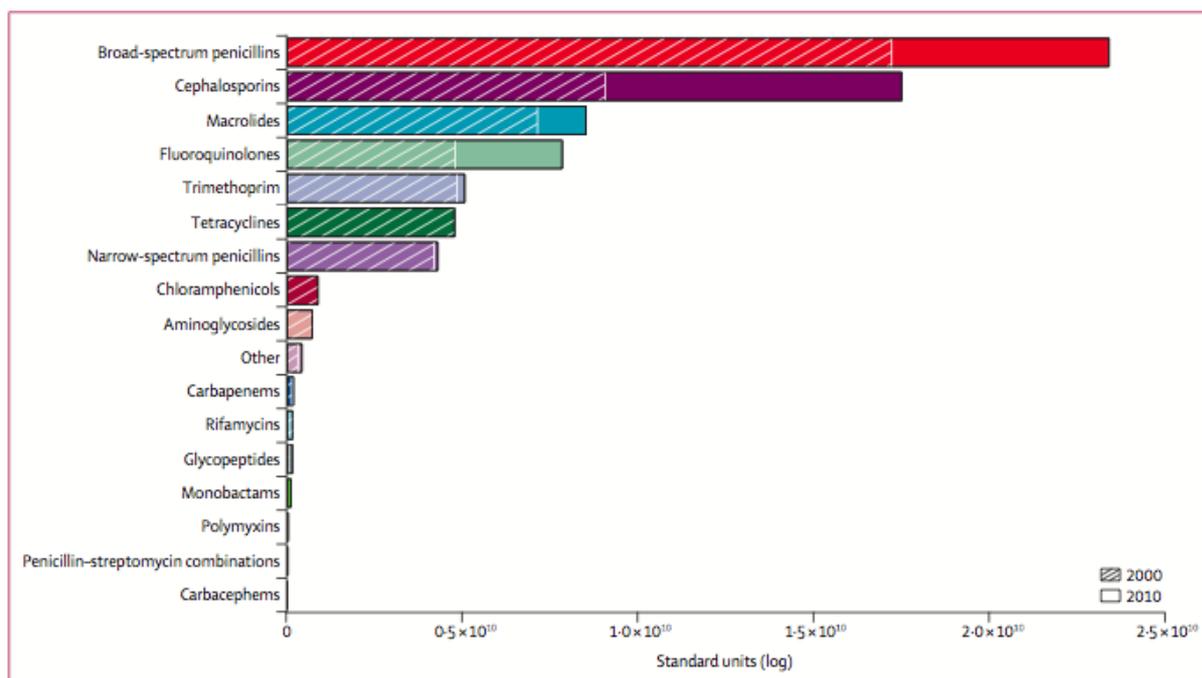


Figure 1: Consommation globale d'ATB au niveau mondial (par classe) en 2000 et 2010. Résultats exprimés en unités de prise (ie, ampoules, comprimés...) ¹

Afin de mieux interpréter les différents graphiques de cette partie, il convient de rappeler et d'expliciter la notion de dose délivrée journalière (DDJ) couramment employée lorsqu'on souhaite exprimer la consommation d'un médicament. Cette référence a pour principal objectif de permettre de meilleures comparaisons entre les différents pays en permettant de s'affranchir des difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement mais aussi de l'existence de différences de dosage d'un pays à l'autre. Le calcul des DDJ repose sur la détermination préalable d'une dose quotidienne de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque substance active. Cette dose moyenne - établie par des experts internationaux de l'organisation mondiale de la santé (OMS) - ne reflète pas obligatoirement la posologie recommandée lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ni même la posologie effective : elle sert avant tout d'étalon de mesure. Chaque présentation d'un médicament va donc pouvoir être convertie en nombre de DDJ et donc sa consommation sera plus facilement comparable à celle des autres médicaments. De ce fait à partir du moment où le nombre total de boîtes vendues au cours d'une année est connu, la consommation exprimée en nombre de DDJ peut être calculée pour chaque médicament. Rien n'empêche par la suite de réunir les DDJ de

plusieurs sous groupes de médicaments, telles que les différentes générations de céphalosporines (à titre d'exemple), afin de comparer leur consommation par rapport à celle des pénicillines. Pour tenir compte des différences de population d'un pays à l'autre, il est nécessaire que le nombre de DDJ soit divisé par le nombre total d'habitants (en tenant compte des enfants) et, classiquement, les résultats sont présentés pour mille habitants et par jour.⁶

III.2. Au niveau Européen :

Avec une moyenne de 30,1 DDJ/1000 habitants/jour en 2013 en ville, la consommation d'antibiotique en France reste très supérieure à la moyenne européenne (22.4 DDJ/1000 habitants/jour). Elle se place donc comme étant l'un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe, juste derrière la Grèce. De manière schématique la consommation des antibiotiques en Europe peut se diviser en trois groupes :

- Celle des pays ayant une forte consommation, c'est à dire supérieure à 25 DDJ/1000 habitants/ jour (Grèce, France, Belgique, Italie, Roumanie).
- Celle des pays qui ont une consommation modérée en antibiotique avec une moyenne de 15 à 25 DDJ/1000 habitants/ jour) (Angleterre, Espagne, Autriche).
- Les pays du nord de l'Europe qui sont des faibles consommateurs d'antibiotique avec moins de 15 DDJ/1000 habitants/ jour (Allemagne, Pays-bas, Suède)⁷.

Les derniers chiffres de la consommation d'ATB au niveau Européen (2014) confirment la tendance de ces dernières années⁸. (Figure 2)

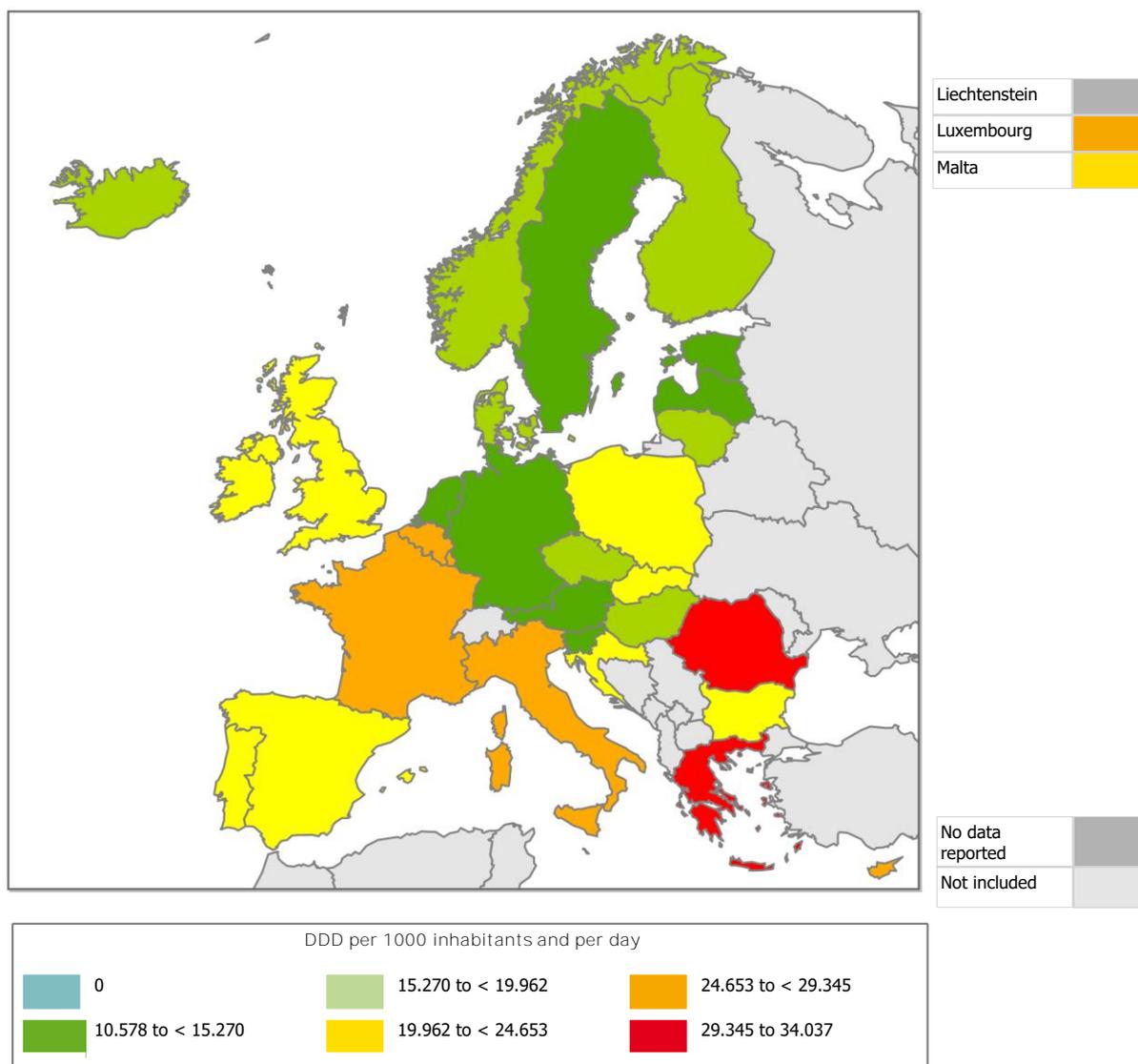


Figure 2 : Distribution géographique de la consommation Européenne (en ville) d'ATB à usage systémique en 2014; résultats exprimés en DDJ/1000 habitants/jour. ⁸

En ce qui concerne la consommation dans les établissements de santé, la France est au 5^e rang des pays européens les plus consommateurs, avec 2,1 DDJ/1 000 habitants/jour, se situant ainsi dans la moyenne européenne ⁹.

III.3. Au niveau Français :

Depuis le début des années 2000 et les différentes campagnes menées par l'état, la consommation française d'antibiotique a fortement reculé (-18.9% entre 2000 et 2004) .Cependant depuis quelques années la tendance est repartie à la hausse avec une augmentation notable de leur consommation de 7% depuis 2005. Ce retour à la

hausse de la consommation de ces médicaments lors de ces dernières années peut se diviser en deux périodes d'évolution distincte :

- Une entre 2005 et 2009 marquée par une augmentation dite en « dent de scie » avec une progression de la consommation sur cette période de +1.6%.
- Une autre, commencée en 2010, caractérisée par une hausse continue et régulière de +5.9%.

Ces périodes de hausse nuancent la baisse significative qui était apparue aux débuts des années 2000¹⁰.

Lorsqu'on s'intéresse à la consommation des différentes régions françaises on remarque que la région Nord Pas De Calais fait partie des régions les plus consommatrices d'antibiotiques avec une moyenne supérieure à 32DDJ/1000 habitants/ jour.

Deux cas sont à néanmoins à distinguer : la consommation d'antibiotiques dans le secteur hospitalier ainsi que celle en ville.

III.3.1. En ville :

Le premier graphique (Figure 3) montre clairement une hausse de la consommation d'ATB en France dans le secteur de ville depuis 2004. L'année 2014 marque cependant un arrêt avec une baisse qui permet de revenir aux taux de 2011.



Figure 3: Evolution de la consommation d'ATB en secteur de ville, France (2004-2014) ⁷

La seconde figure (Figure 4) montre quant à elle la place majoritaire qu'occupe les pénicillines en ville et de manière plus générale la place prédominante des BL en ville.

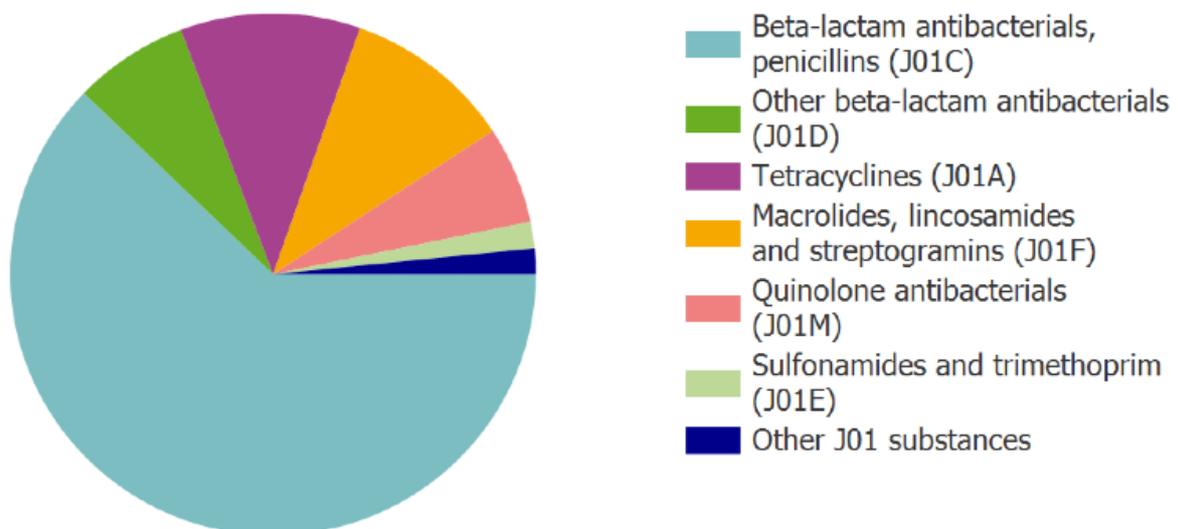


Figure 4: Distribution de la consommation d'ATB en secteur de ville, France, 2014 ¹¹

Depuis 2004 on remarque donc que la consommation moyenne d'antibiotiques a augmenté au profit d'une très forte augmentation de la consommation des pénicillines (amoxicilline et association amoxicilline et inhibiteur de Blases avec près de 40% de croissance). (Figure 5)

Classe ATC 	2004	2006	2008	2010	2012	2014	% variation entre 2004 et 2014
J01A - Tétracyclines	3,5	3,3	3,4	3,2	3,3	3,2	-7,3 %
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	12,8	14,6	14,7	15,6	17,4	18,0	40,6 %
<i>dont J01CA04 - Amoxicilline</i>	6,8	7,9	8,0	8,5	9,7	10,4	54,5 %
<i>dont J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme</i>	5,2	6,0	6,1	6,6	7,3	7,2	38,7 %
J01D - Autres bêta-lactamines	3,1	2,8	2,5	2,7	2,4	2,1	-33,0 %
<i>dont J01DD - Céphalosporines de 3^e et 4^e génération</i>	1,5	1,6	1,7	1,8	1,7	1,5	-3,0 %
<i>dont J01DD04 Ceftriaxone</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-1,8 %
J01E - Sulfamides et triméthoprime	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	-12,9 %
J01F - Macrolides	4,3	3,9	4,1	3,8	3,7	3,0	-29,2 %
J01G - Aminosides	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-33,9 %
J01M - Quinolones	2,1	2,2	2,1	2,0	1,9	1,7	-16,1 %
J01M - Autres antibactériens	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,4	-52,1 %
Total	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	28,9	6,7 %

Consommations exprimées en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour.

Figure 5: Evolution de la consommation par classe d'antibiotiques en secteur de ville, France, 2004-2014, données ANSM⁷

III.3.2. Dans les établissements de santé :

Deux indicateurs peuvent être employés afin de définir l'évolution de la consommation des antibiotiques au sein du circuit hospitalier français depuis 2004. On peut utiliser la DDJ/ 1000 habitants/ Jour (défini précédemment⁶) ou la DDJ/1000 journées d'hospitalisation. Cette dernière est cependant la plus fréquemment utilisée pour comparer les consommations d'ATB au sein du secteur hospitalier¹².

Dans le premier cas on peut observer que la consommation reste stable ces dernières années avec une consommation moyenne de 2,2 DDJ/1000 habitants/ jour. Dans le cas où l'on utilise le second indicateur on note cette fois ci une augmentation continue depuis 2006 (près de 14%). (Figure 6)

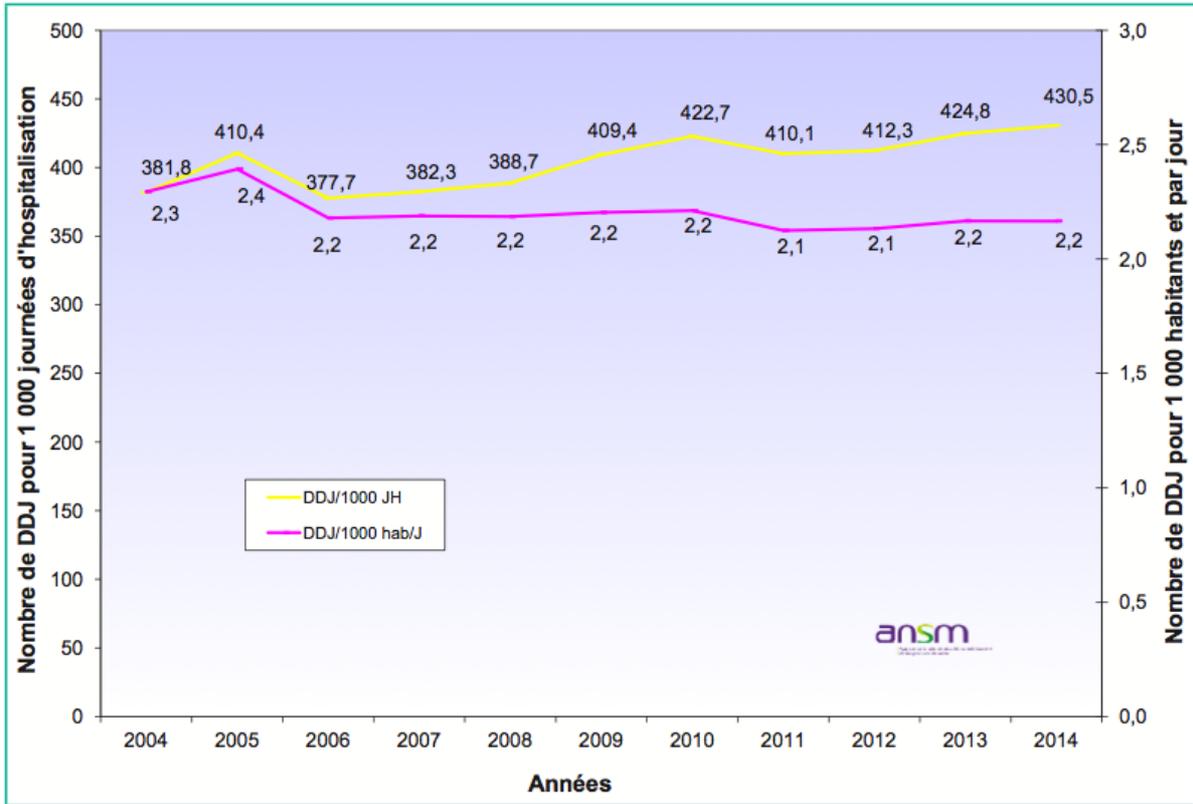


Figure 6: Evolution de la consommation d'ATB en secteur hospitalier, France, 2004-2014, données ANSM ⁷

La seconde figure (Figure 7) montre d'autre part la place prépondérante qu'ont les BL dans la consommation d'ATB dans le secteur hospitalier.

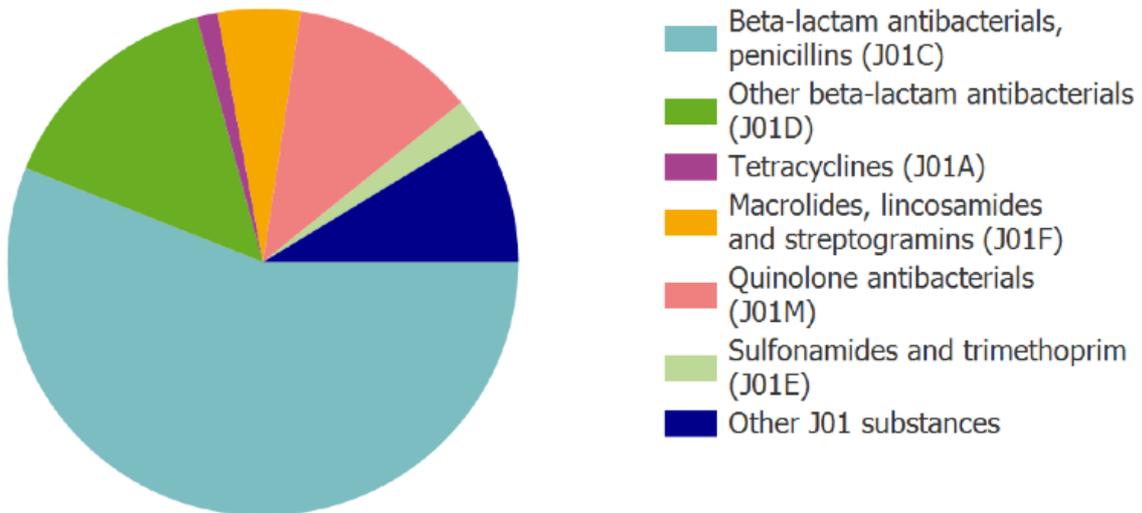


Figure 7 : Distribution de la consommation d'ATB en secteur hospitalier, France, 2014 ¹¹

Lorsqu'on étudie l'évolution des consommations pour chaque classe d'antibiotiques (Figure 8) on remarque en premier lieu la place très importante des BL en infectiologie dans les établissements de santé en France. Elles représentent plus des

deux tiers de la consommation (68%). Mais ce sont bien les pénicillines qui sont, au sein des BL, les molécules les plus consommées : 80% des BL administrées sont des pénicillines, ce qui représente plus de 50% de la consommation totale d'antibiotiques.

En ce qui concerne l'évolution de cette consommation ces dix dernières années deux points sont à évoquer. Tout d'abord on note une légère baisse de l'usage des pénicillines (-5%) malgré une hausse importante de l'une d'entre elle (pipéracilline en association avec un inhibiteur de blase: + 137% en dix ans) ; cette association reste néanmoins marginale au regard de la consommation globale (2%).

Ensuite on constate une forte hausse de la consommation des autres BL (+39%) dont la ceftriaxone et les carbapénèmes qui augmentent respectivement de 153% et 107%.

Classe ATC							% de variation entre 2004 et 2014
	2004	2006	2008	2010	2012	2014	
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	-5,4 %
<i>dont J01CA - Pénicillines à large spectre</i>	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	-11,7 %
<i>dont J01CR - Association de pénicillines</i>	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,0 %
<i>dont J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme</i>	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	-3,7 %
<i>dont J01CR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme</i>	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04	0,05	137,3 %
J01D - Autres bêtalactamines	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	39,2 %
<i>dont J01DD - Céphalosporines de 3^e et 4^e gén.</i>	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	43,3 %
<i> inquant J01DD01 - Céfotaxime</i>	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	9,3 %
<i> inquant J01DD04 Ceftriaxone</i>	0,06	0,08	0,09	0,12	0,12	0,15	153,1 %
<i>dont J01DH Carbapénèmes</i>	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	107,5 %
J01E - Sulfamides et triméthopriane	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	6,9 %
J01F - Macrolides	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-26,5 %
J01G - Aminosides	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	-21,1 %
J01M - Quinolones	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-25,1 %
Anti- <i>S. spp</i> RM*	0,05	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	28,4 %
Autres classes	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	33,3 %
Total	2,3	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	-3,3 %

Consommations exprimées en nombre de DDJ/1 000 habitants/jour.

*anti-*S. spp* RM : antibiotiques à visée anti-staphylocoques résistants à la méticilline : glycopeptides, daptomycine et linézolide.

Figure 8 : Evolution de la consommation par classe d'ATB dans les établissements de santé, France, 2004-2014 ⁷

Il faut donc noter la place importante des BL en thérapeutique en France, à la fois en ville et dans le secteur hospitalier (dans une moindre mesure). Toutefois les évolutions des consommations de ces deux secteurs sont diamétralement opposées.

Quelque soit la classe d'âge concernée, les pénicillines et les céphalosporines représentent les antibiotiques les plus consommés (Figure 9). Les pénicillines sont responsables d'environ un tiers à 50% de la consommation des antibiotiques en fonction des tranches d'âge. Quant aux céphalosporines elles représentent entre 10% et 30% de cette consommation. A noter que l'exposition à ces antibiotiques est cependant plus importante chez le sujet jeune (de la naissance jusqu'à l'âge de 14 ans).

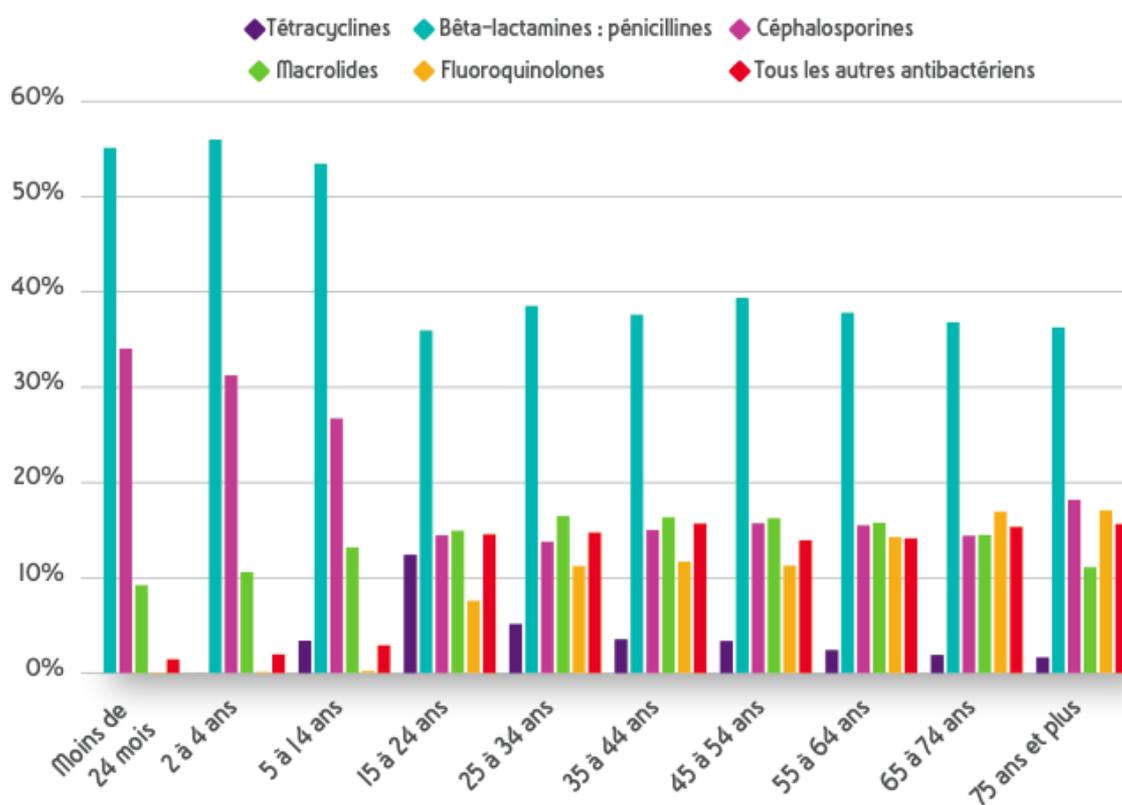


Figure 9 : Répartition de la consommation d'ATB en France selon les différentes tranches d'âge en 2013. ¹⁰

III.4. Au niveau américain :

Il est important de décrire brièvement la consommation d'ATB aux Etats-Unis puisque la plupart des études qui concernent les HS aux BL sont émises par des scientifiques américains et font écho à leur mode de prescription et à la place de ce groupe d'antibiotiques dans la lutte contre les infections. Une meilleure

compréhension de la place prise par ces médicaments dans l'arsenal thérapeutique permettra un meilleur éclairage des résultats de nombreuses études américaines.

Des différences sont à noter entre les consommations de ces deux pays (à la fois au niveau de la consommation globale mais aussi au niveau de la répartition par sous groupe d'antibiotiques). (Figure 10)

Il est important de signaler que la consommation d'antibiotiques aux Etats-Unis reste supérieure à la consommation moyenne observée en Europe, mais inférieure à ce que l'on peut retrouver dans le secteur ambulatoire français (en 2013 la consommation s'élevait à 30,1 DDJ contre 24,3 DDJ au niveau américain). Néanmoins ces chiffres montrent bien que la consommation globale d'antibiotiques reste trop élevée par rapport à ce qu'elle devrait être.

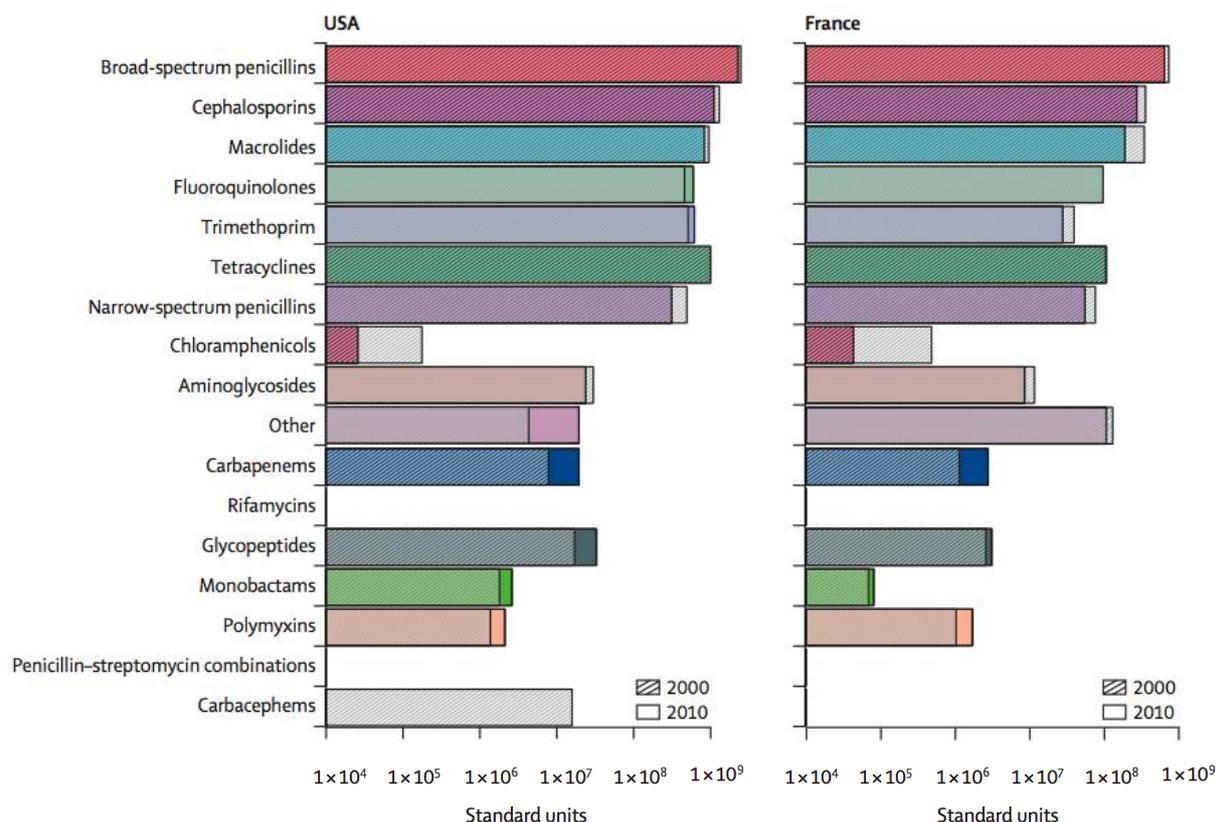


Figure 10 : Comparatif des évolutions des consommations d'ATB aux USA et en France en 2000 et 2010 (par unités de prise).

Les céphalosporines, quant à elles, représentaient près de 10% de la consommation américaine (contre 7.4% pour la consommation française). D'autre part la place importante des céphalosporines de première génération est à souligner ; très peu utilisées en France, elles le sont deux fois plus aux USA (Figure 11). Cela constitue

une particularité française puisque dans de nombreux autres pays (Grande-Bretagne, Finlande, Norvège) on retrouve une forte utilisation de cette génération de céphalosporine.

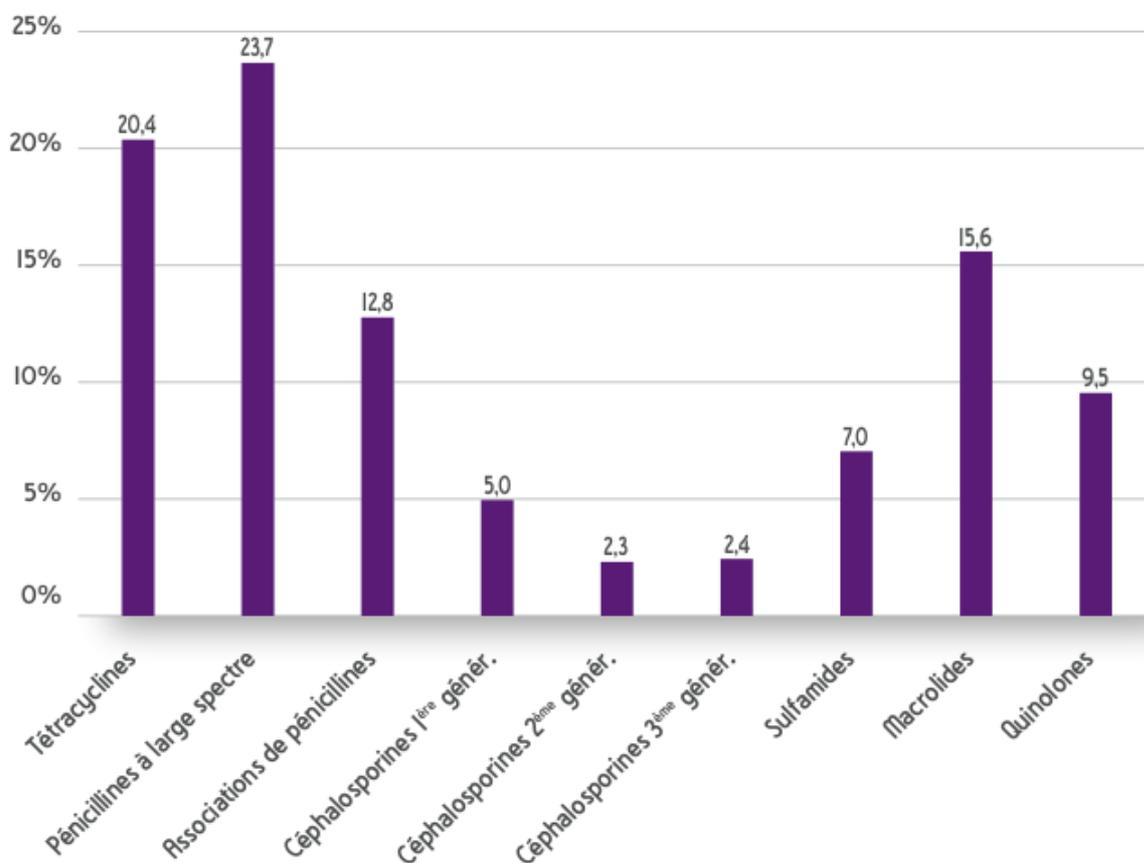


Figure 11 : Répartition de la consommation d'ATB aux USA par classe de médicament dans le secteur ambulatoire (exprimée en pourcentage)¹⁰

Enfin il se doit d'être rappelé que le marché américain ne dispose pas des mêmes formes pharmaceutiques : on retrouve dans de rares cas des comprimés à mâcher de céfixime et d'amoxicilline et, à contrario, la forme injectable n'est pas disponible pour l'association amoxicilline-acide clavulanique. Cela entraîne donc des modifications notables au niveau pharmacocinétique qui pourrait affecter le nombre d'HS aux BL.

III.5. Part des effets indésirables (EI) causés par les BL :

Malgré le nombre important d'unités délivrées chaque année, il apparaît clairement que rapportées au nombre de boîtes délivrées, les BL ne sont pas les antibiotiques les plus pourvoyeurs de notifications d'effets indésirables (Figure 12). Ils arrivent en troisième position derrière les aminosides et l'association sulfamide-triméthoprime.

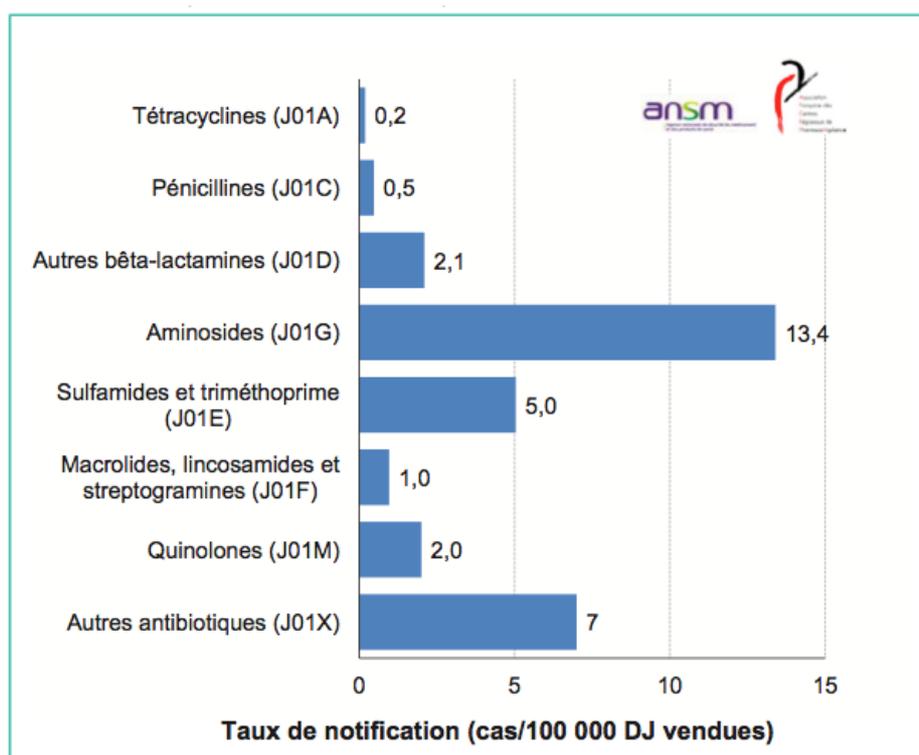


Figure 12 : Taux de notification des cas d'effets indésirables par classe d'ATB, France, 2014, données ANSM/BNPV ⁷

Le pourcentage de cas graves est globalement équivalent pour l'ensemble des classes d'ATB ; il n'y a donc pas plus d'effets indésirables graves suite à l'utilisation de BL puisque leur grand nombre est directement lié à leur forte utilisation. (Figure 13) .

Classe ATC	Cas (N)*	% cas graves**	EI (N)	Nombre de DDJ
Pénicillines (J01C)	2 177	61 %	3 053	465 082 510
Autres bêta-lactamines (J01D)	1 236	63 %	1 683	57 355 729
Quinolones (J01M)	953	61 %	1 338	48 370 812
Autres antibiotiques (J01X)	926	65 %	1 254	13 162 976
Macrolides, lincosamides, streptogramines (J01F)	705	58 %	1 013	73 303 001
Sulfamides, triméthoprime (J01E)	635	66 %	914	12 596 594
Aminosides (J01G)	284	67 %	373	2 124 756
Tétracyclines (J01A)	284	60 %	193	78 300 735
Phénicolés (J01B)	284	50 %	5	8 590

Figure 13 : Nombre de cas, part de cas graves, nombre d'EI et nombre de DDJ par classe d'ATB, France, 2014, données ANSM/BNPV ⁷

Cependant ce dernier propos est à nuancer puisqu'il est important de rappeler qu'un effet indésirable est un effet secondaire apparu suite à la prise d'un médicament et

qui est non désiré. Ces effets indésirables ne regroupent donc pas uniquement les hypersensibilités médicamenteuses (HSM).

IV. LES CARACTERISTIQUES DES BL

La connaissance des structures chimiques de chaque molécule du groupe des BL est fondamentale puisqu'elle va permettre de mettre en évidence les ressemblances entre chaque sous groupe et qu'elle servira de base à la compréhension du phénomène de réaction croisée qui sera détaillé au sein de la partie III.

IV.1. Structure chimique :

Les différents sous groupes de molécules appartenant aux BL ont en commun un noyau bêta-lactame associé à un autre noyau composé de 5 (thiazolidine, oxazolidine, dihydropyrrole) ou 6 atomes (dihydrothiazine). Une chaîne latérale vient s'accoler au noyau bêta-lactame pour chaque sous-groupe (sauf pour les clavams). D'autres chaînes latérales viennent se fixer sur le second noyau des carbapénèmes et des céphalosporines.

IV.1.1. Le noyau bêta-lactame :

Un lactame est une structure chimique qui se définit comme étant une fonction amide incluse dans un cycle carboné. Dans le cas d'un noyau bêta-lactame (Figure 14) on retrouve donc un atome d'azote et trois atomes de carbone. Il s'agit d'un squelette azetidin-2-one. La grande famille des BL va donc englober l'ensemble des antibiotiques qui possèdent un noyau de ce type au sein de leur structure.

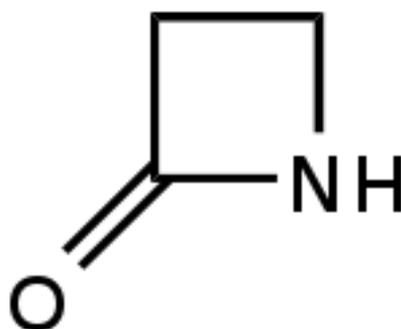


Figure 14 : Noyau bêta-lactame

Plusieurs classes vont composer cette famille d'antibiotiques avec pour chacune d'entre elles des particularités structurales qui vont leur conférer des propriétés

antibactériennes propres ainsi que des caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques.

Le groupe des BL est donc constitué :

- des pénames (pénicillines)
- des céphèmes (céphalosporines)
- des monobactames
- des carbapénèmes
- des inhibiteurs de bêta-lactamases (sous groupe des pénames)

IV.2. Mode action des BL :

La paroi bactérienne est essentielle à la survie de la bactérie ; elle est constituée de peptidoglycane qui est la répétition de N-acétylglycosamine et de N-acétyl muramique (ce dernier est constitué de plusieurs Acides aminés dont la répétition de deux d'entre eux : D-Ala D-Ala).

Grâce à la similitude structurale entre les BL et ces 2 AA, ces antibiotiques vont agir comme des inhibiteurs de la transpeptidase (une des enzymes appartenant au groupe des protéines liant les pénicillines (PLP) et indispensable à la dernière étape de la synthèse de la paroi bactérienne). Les BL sont donc des substrats suicide car ils reconnaissent l'enzyme, se lient à celle-ci de façon covalente et l'inhibent¹³.

Il y a donc dans un premier temps une inhibition de la croissance bactérienne (phénomène de bactériostase) puis dans un second temps action des autolyses, ce qui aboutit à une lyse et une mort bactérienne.

En fonction des BL utilisées, des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus ou moins importantes seront nécessaires car il existe des différences d'affinité en fonction des PLP cibles et des molécules choisies. Ce sont des ATB essentiellement bactéricides temps-dépendants (leur activité décroît dès lors que leur concentration diminue) qui disposent d'un faible effet post-antibiotique (défini comme étant la persistance d'un effet inhibiteur alors même qu'il n'y a plus de trace de l'ATB). Il semblerait que dans certains cas cet effet est nul alors que pour l'imipenem il est présent.

IV.3. Synthèse des BL

Les premières étapes de synthèse sont communes et résident dans la formation d'un tripeptide aminoadipyl-L-cystéinyl-D-valine (ACV) catalysé par l'ACV synthétase. (Figure 15)

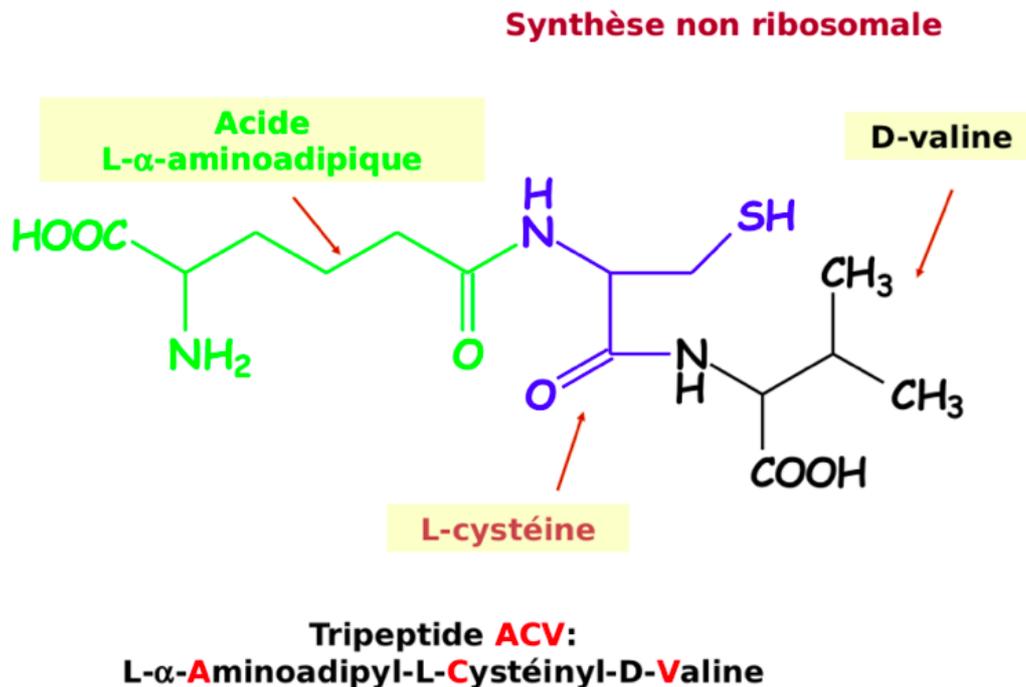


Figure 15 : formation du tripeptide ACV ¹⁴

C'est au cours de la seconde étape qu'un composé bicyclique va être formé (isopénicilline N). Cette étape est réalisée par une autre enzyme, l'isopénicilline synthétase. (Figure 16)

C'est l'isopénicilline N qui est le véritable précurseur des deux principaux sous groupe de BL. Elle est la dernière molécule commune à ces deux classes d'ATB.

D'un côté les pénicillines vont être obtenues via une réaction de transamidification ; étape réalisée par le biais d'acyltransférases. Il va donc y avoir remplacement de l'acide aminoadipique par un acide organique qui variera en fonction des pénicillines que l'on veut obtenir, après obtention du 6-APA (acide 6 aminopénicillanique). (Figure 16)

Quant à la synthèse des céphalosporines, il va y avoir successivement une étape d'isomérisation (obtention de l'acide pénicillique N) puis un agrandissement du cycle.¹⁴ (Figure 16)

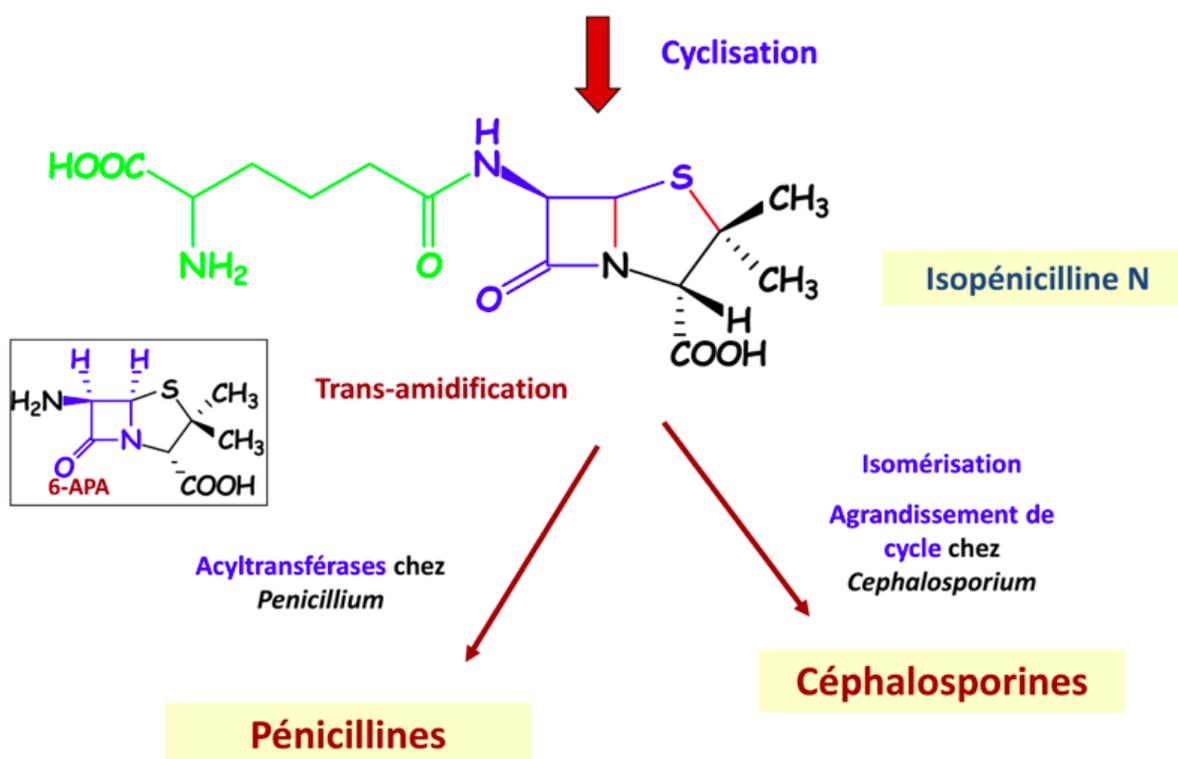


Figure 16 : Etapes de synthèse des céphalosporines et des pénicillines.¹⁴

Pour chaque famille il sera détaillé les molécules qui les composent, leur structure chimique, ainsi qu'une partie de leur spectre d'action. Un tableau comportant la dénomination commune internationale (DCI), quelques noms de spécialités ainsi que les voies d'administration (per os, intra-musculaire (IM), intraveineuse (IV)...) des molécules de chaque sous groupe sera également proposé.

IV.4. Les sous familles de BL :

IV.4.1. Les Pénicillines (= pénames) :

Elles constituent l'un des principaux sous groupe de BL (avec les céphalosporines) ; par conséquent de nombreuses molécules appartiennent à ce groupe. Cependant on retrouve dans chacune d'entre elles une structure commune, de base (Figure 17).

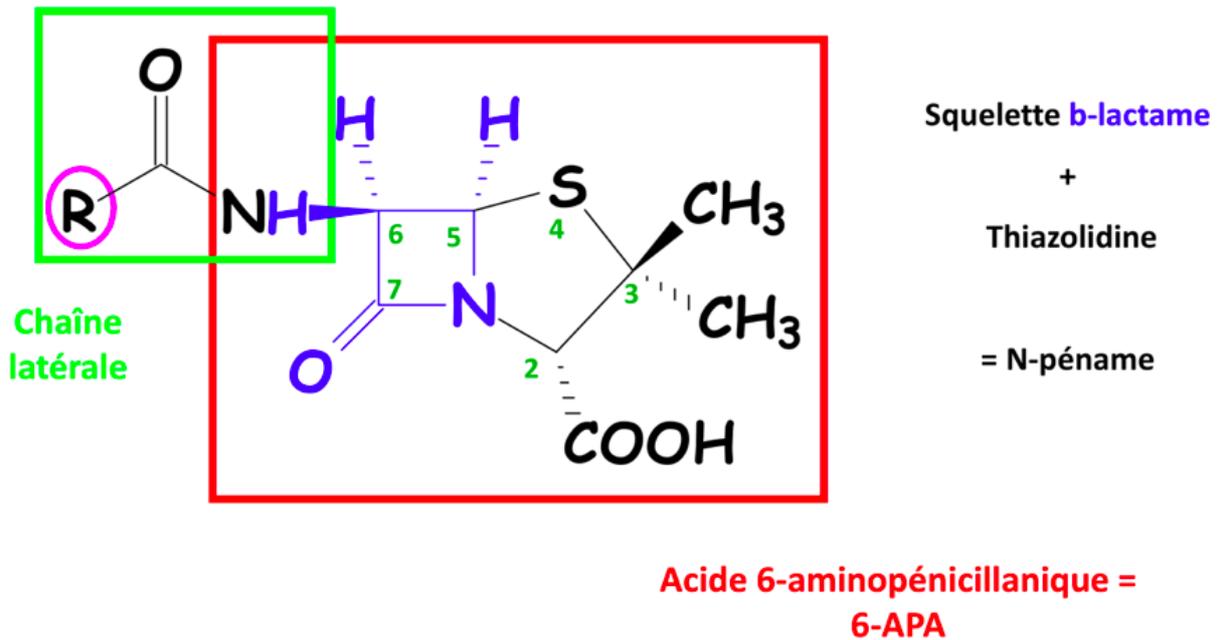


Figure 17 : Structure de base des pénicillines ¹⁵

La structure de bases des pénicillines est l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA). On retrouve le noyau bêta-lactame (caractéristique de toutes les BL), où figure une fonction amide en position 6, accolée à un autre noyau de cinq atomes (quatre atomes de carbone et un de soufre). Ce second cycle (thiazolidine) est constitué d'un groupement thioéther (défini par la présence d'un atome de soufre entre deux atomes de carbone) et d'une fonction amine. Il est également important de remarquer que ce cycle thiazolidine porte deux fonctions méthyles et une fonction acide carboxylique.¹⁵

Le noyau bêta-lactame, la fonction amide, la fonction acide et la configuration des trois carbones asymétriques (C2:S / C5:R / C6:R) sont indispensables à l'activité de la molécule.

Des modifications vont être apportées à l'acide 6-aminopénicillanique pour obtenir les différentes molécules du groupe des pénicillines. Ces modifications vont intervenir au niveau de la fonction amide (qui constitue le début de la chaîne latérale) et du groupement R.

A noter par ailleurs que cette molécule bicyclique est relativement instable (ce qui peut aboutir à l'ouverture du cycle bêta-lactame) du fait de sa configuration (puisqu'elle n'est pas plane) de la résonance de sa fonction carboxylique.

Les sous groupes de pénicillines sont :

Pénicillines naturelles :

- pénicilline G
- pénicilline V

Pénicillines hémisynthétiques :

- pénicillines du groupe M (antistaphylococciques) isoxazolylpénicillines
- pénicillines du groupe A (aminopénicillines), pénicillines à spectre élargi
- pénicillines antipyocyaniques (anti pseudomonas) :
 - carboxypénicillines
 - ureidopénicillines

IV.4.1.1. Les pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases :

Constituées de deux types de pénicillines d'origines naturelles (G et V) elles disposent d'un spectre d'action sur la majorité des streptocoques, des pneumocoques, des bacilles gram positif, des spirochètes et de certaines *Neisseria*.

IV.4.1.1.1. Pénicilline G ou benzylpénicilline :

Son groupement R est un radical benzyle. Son administration est réservée à la voie parentérale en raison de son instabilité en milieu acide qui la rend inactive per os.

- Pénicilline G seule ou en association avec benzathine. L'ajout de cette molécule permet l'obtention de pénicillines retard (benzathine-benzylpénicilline)

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Pénicilline G - benzylpénicilline</i>	Pénicilline G	IV / IM
<i>Benzathine-benzylpénicilline (forme retard)</i>	Benzathine-benzylpénicilline	IM

IV.4.1.1.2. Pénicilline V ou phénoxyméthylpénicilline :

Comme son nom l'indique cette molécule dispose d'un groupement phénoxyméthyle. Contrairement à la pénicilline G, elle est stable en milieu acide et dispose d'une absorption correcte au niveau digestif (40-60%). Cette spécificité lui permet d'être administrée par voie orale.

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Pénicilline V</i>	Oracilline®	Per os

La pénicilline G et la pénicilline V sont les deux pénicillines naturelles utilisées en thérapeutique. Elles sont donc produites exclusivement par fermentation, contrairement aux autres pénicillines qui sont obtenues via des procédés de synthèse chimique.

IV.4.1.2. Les pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases :

IV.4.1.2.1. Pénicilline M ou isoxazolylpénicillines (antistaphylococciques) :

Deux molécules sont actuellement disponibles sur le marché français :

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Cloxacilline</i>	Orbénine®/Orbénine injectable®	Per os / IV
<i>Oxacilline</i>	Bristopen injectable®	IV

Elles disposent d'un spectre d'action proche des pénicillines G et V. Cependant leur action est plus faible face aux germes pénicillo-sensibles mais grandement augmentée contre les staphylocoques producteurs de pénicillinases (de par leur résistance aux pénicillinases des staphylocoques).

IV.4.1.2.2. Pénicilline A ou aminopénicillines :

Elles possèdent toutes le même spectre d'action. Elles sont qualifiées de pénicillines à spectre élargi car elles exercent une action sur les entérocoques et certains bacilles Gram négatif, en plus de l'action de la pénicilline G. Elles sont

principalement actives sur les souches *d'Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* qui n'ont pas la capacité de produire des blases. Elles disposent également d'une action sur certaines souches de *Salmonella*, *Shigela* et *Listeria*.

A contrario elles n'auront pas d'action sur les germes produisant des blases comme certaines entérobactéries et la plupart des staphylocoques.

Si l'on compare leur activité à la pénicilline G, on s'aperçoit qu'elles sont plus actives sur *Enterococcus faecalis* mais qu'elles le sont moins sur une majorité de Gram positif, ce qui aboutira dans certains cas à une augmentation des doses prescrites dans les infections sévères.

On retrouve les molécules suivantes :

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Amoxicilline</i>	Clamoxyl®, Bactox®...)	Per os / IV / IM

L'amoxicilline peut, comme une autre aminopénicilline (ampicilline), être utilisée en association avec un inhibiteur de blase :

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Co-amoxiclav</i> (<i>Amoxicilline</i> + <i>Acide clavulanique</i>)	Augmentin®	Per os / IV
<i>Ampicilline</i> + <i>Sulbactam</i>	Unacim ®	IM

Au niveau structural on distingue l'ajout d'un groupement amine qui va, grâce à un effet attracteur, accroître la stabilité en milieu acide. L'introduction de cette fonction amine va aboutir à la création d'un nouveau centre de chiralité (R). Quant au groupement hydroxyle situé en para du noyau benzénique de l'ampicilline il permet l'obtention de l'amoxicilline dont les paramètres pharmacocinétiques sont nettement améliorés par rapport à ceux de l'ampicilline, notamment en ce qui concerne la biodisponibilité (absorption deux fois plus importante pour l'amoxicilline avec près de 90% des doses administrées qui sont absorbées sans modification par l'alimentation alors que pour l'ampicilline seulement 40% des doses administrées sont absorbées). L'amélioration de l'absorption digestive est

directement liée à sa grande stabilité en milieu acide.

IV.4.1.3. Pénicillines antipycyaniques (antipseudomonas) :

Les molécules qui constituent ce groupe sont considérées comme des aminopénicillines à spectre élargi.¹⁶

IV.4.1.3.1. Carboxypénicilline :

Deux molécules (dont une utilisée seule ou en association) existent actuellement mais elles ne sont destinées qu'à un usage hospitalier. :

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Ticarcilline</i>	Ticarpén®	IV
<i>Ticarcilline</i> + <i>Acide clavulanique</i>	Timentin®	IV
<i>Témocilline</i>	Négaban®	IV / IM

Ce sous groupe se distingue du sous groupe des aminopénicillines par une augmentation de son spectre d'action : celui-ci est élargi vers *Pseudomonas aeruginosa* (70-80% des souches), *Bacteroides fragilis* et des entérobactéries productrices de céphalosporinases de bas niveau (*Serratia*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Proteus* 60-90%...).

La témocilline, dernièrement arrivée sur le marché français (2015), est un dérivé 6- α -méthoxylé de la ticarcilline. Son spectre est étroit puisqu'elle est active sur les entérobactéries exceptés le bacille pyocyanique et les acinetobacters mais inactive sur les bactéries Gram positif et les anaérobies. Elle n'est pas hydrolysée par les blases. Cette molécule est utilisée en absence d'alternative thérapeutique et après réalisation d'un antibiogramme.¹⁷

IV.4.1.3.2. Uréidopénicilline :

La Pipéracilline en association avec le tazobactam (inhibiteur de blase) est la seule représentante de ce groupe en France (Tazocilline®). C'est un dérivé d'hémisynthèse de la pénicilline G à activité plus élevée, actif sur les entérocoques et les bacilles Gram négatifs, notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella*¹⁸. On retrouve la structure de base de la pénicilline G mais son carbone benzylique est

substitué par un reste uréide NH-CO-N-CO dont la partie N-CO située en position terminale est dans un cycle qui comporte un certain nombre d'autres groupements fonctionnels.

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Pipéracilline</i> <i>Tazobactam</i>	+ Tazocilline ®	IV

Cet antibiotique est, comme ceux du groupe carboxypénicilline, un antibiotique antipyocianique.

IV.4.2. Les amidinopénicilline :

Le pivmecillinam est un bioprécurseur du mecillinam, antibiotique actif apparenté chimiquement à la famille des BL: c'est un dérivé de l'acide 6 amidino-pénicillanique ; Il y a présence d'une fonction amidine qui utilise l'atome d'azote de cet acide. Le mecillinam est bactéricide et agit par blocage de la synthèse de la paroi cellulaire en se fixant sélectivement sur l'enzyme PBP2. Son mode d'action, particulier au regard de ce qui existe pour les autres molécules, explique son spectre antibactérien : le mecillinam agit surtout sur les organismes Gram négatifs de la famille des entérobactéries, en raison de sa grande affinité pour les PBP2 de ces organismes.

Il est commercialisé sous forme de chlorhydrate de pivmécillinam (selexid®)

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Pivmécillinam</i>	Selexid ®	Per os

IV.4.3. Les céphalosporines :

La modification des chaînes latérales de la pénicilline C a permis le développement de ce groupe d'antibiotiques.

Les chercheurs découvrirent que cette substance ne pouvait pas, telle quelle, être assez puissante pour permettre une activité antibactérienne suffisante. Cependant, en modifiant chimiquement ce composé, ils arrivèrent à une structure nettement plus efficace, le 7-ACA, l'acide 7 aminocéphalosporanique (nomenclature proposée par

R.B.Morin) ; cependant cette nomenclature ne peut pas s'appliquer lorsqu'il s'agit de dérivés hémi-synthétiques qui ne possèdent pas de groupement acétoxyméthyle en position 3. C'est la raison pour laquelle la nomenclature qui nomme le squelette bicyclique de base céphème est classiquement utilisée. Dans ce cas le numéro des atomes est modifié et le 7-ACA devient : l'acide (6R,7R)-3-acétoxyméthyl-7-aminocéphème-4-carboxylique. ¹⁹

Cet acide représente le squelette de base de toutes les céphalosporines. Il possède une fonction amine en position 7 et une fonction carboxylique en position 2. En fonction des différentes réactions d'acylation au niveau de l'amine on arrivera à la formation des autres céphalosporines (Figure 18).

Cependant certains éléments restent indispensables et garantissent l'activité antibactérienne :

- le cycle bêta-lactame
- la chaîne acylaminée en position 7
- la fonction carboxylique en position 2
- la double liaison entre les positions 2 et 3

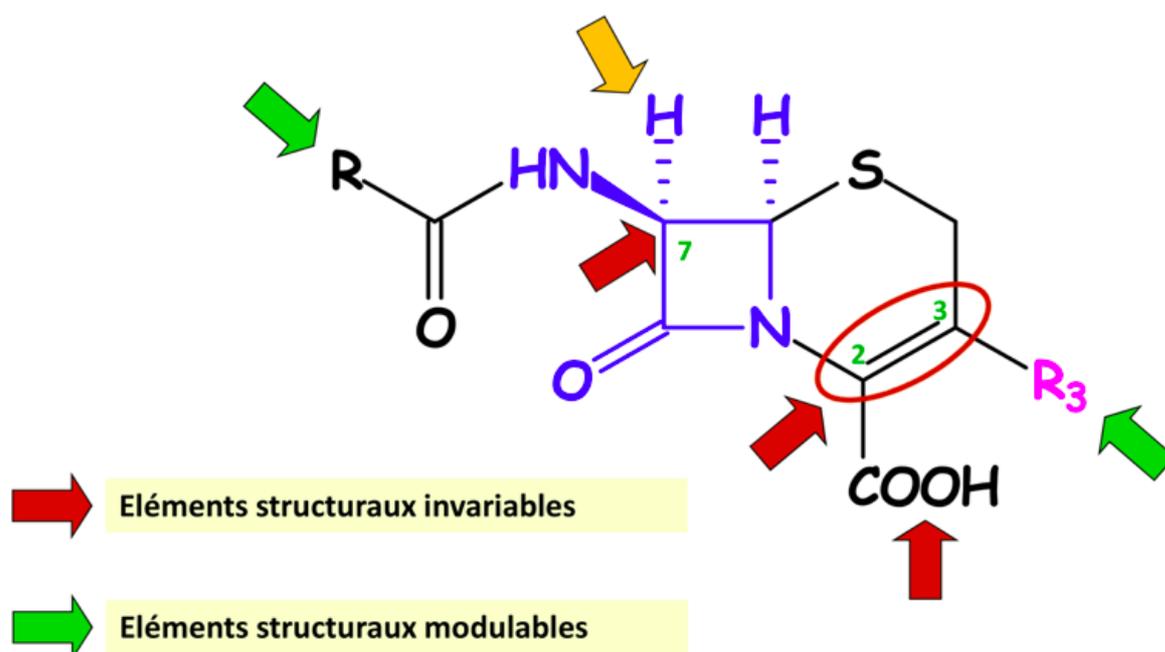


Figure 18 : Structure de base des céphalosporines²⁰

Les modifications structurales interviendront donc au niveau de deux sites à savoir la position 7 (au niveau de la chaîne latérale) et la position 3 (R3).

La modulation de la position 7 permet de modifier certaines caractéristiques de la molécule telle que l'activité antibactérienne et la stabilité vis à vis des enzymes de types Blases alors que les modifications en position 3 engendrent des changements des propriétés pharmacocinétiques (temps de demie vie, stabilité au sein de l'organisme ainsi que la part de fixation aux protéines plasmatiques). Les modifications structurales possibles sont parfaitement illustrées par la Figure 19.

La fonction COOH peut être sous forme d'acide, de sel ou d'ester (xétil).

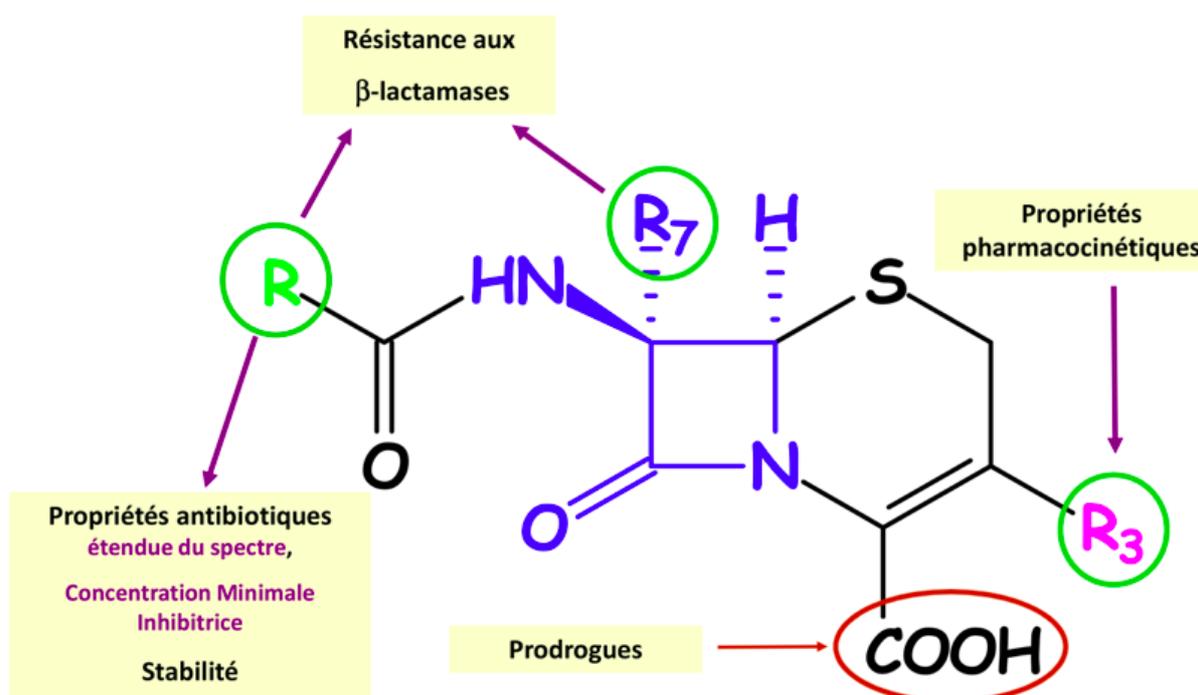


Figure 19 : Influence des modifications structurales sur les propriétés de la molécule.²⁰

IV.4.3.1. Céphalosporine de Première Génération :

Il existe quelques principales différences par rapport aux pénicillines : elles offrent une grande stabilité dans les milieux acides, une résistance contre les Blases, et une bonne activité contre les germes Gram négatif et Gram positif .

Elles disposent d'une meilleure activité par rapport aux aminopénicillines notamment sur certaines souches d'enterobactéries (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* ampi-R), sur les staphylocoques non méti-R (en ce qui concerne les formes parentérales)

et sur *Haemophilus influenzae*. Concernant leurs caractéristiques pharmacocinétiques on peut noter que certaines sont bien absorbées au niveau digestif (cefaclor, cefadroxil, cefalexine,) alors que la céfazoline n'est administrable que par voie injectable.

D'autre part elles possèdent la capacité de bien diffuser dans l'organisme, à l'exception du liquide céphalo rachidien. A l'inverse, elles disposent d'une mauvaise biodisponibilité par voie orale et sont généralement de faible activité.

Ces molécules possèdent une moins bonne activité contre les germes Gram positif comparativement aux pénicillines G .

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Céfaclor</i>	Alfatil®	Per os
<i>Céfadroxil</i>	Oracéfal®	Per os
<i>Céfradine</i>	Dexef®	Per os
<i>Céfalexine</i>	Keforal®	Per os
<i>Céfazoline</i>	cefazoline	IV / IM

IV.4.3.2. Céphalosporine de Seconde Génération :

Les céphalosporines de deuxième génération ont une meilleure efficacité sur certaines entérobactéries. Seule céfuroxime est administrable per os puisqu'elle dispose d'une bonne absorption digestive (60% lorsqu'elle est prise au cours d'un repas).

Comme les céphalosporines de première génération, elles n'ont pas non plus la capacité de diffuser dans le LCR, ne permettant pas leur utilisation lors de méningites.

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Céfuroxime</i>	Zinnat®	Per os / IV / IM
<i>Céfoxitine</i>	Cefoxitine	IV
<i>Céfamandole</i>	Cefamandole	IV / IM

IV.4.3.3. Céphalosporine de Troisième et Quatrième Générations :

Cette classe représente une avancée majeure puisque l'action bactéricide de ces molécules est nettement plus puissante. On note une diminution importante de la CMI (20 à 100 fois plus basse). Le spectre d'action continue de s'élargir vers les bacilles Gram négatif et un peu vers les anaérobies. De la même manière on constate une plus grande stabilité par rapport aux actions des B-lactames. Enfin, certaines céphalosporines de cette sous classe sont administrées par voie parentérale et ont la capacité de diffuser dans le LCR.

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Céfotaxime</i>	Cefotaxime	IV / IM
<i>Ceftriaxone</i>	Rocéphine®/ Triacéfane®	IV / IM / SC
<i>Ceftazidime</i>	Fortum®	IV / IM
<i>Cefpodoxime</i>	Orelox®	Per os
<i>Cefixime</i>	Oroken®	Per os
<i>Cefotiam</i>	Taketiam® / Texodil®	Per os
<i>Céfépime</i>	Axepim®	IV / IM

De manière générale, l'utilisation des C1G et des C2G est majoritaire en médecine de ville alors que les C3G et les C4G sont plus utilisées à l'hôpital lorsqu'il y a présence de germes résistants aux traitements habituels.

IV.4.3.4. Les autres céphalosporines :

D'autres molécules ont été découvertes plus récemment. Elles sont à prescription hospitalière.

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Ceftaroline</i>	Zinforo®	IV
<i>Ceftobiprole</i>	Mabelio®	IV

Au niveau de leur spectre d'action, la ceftobiprole est active sur les bactéries Gram positif (*Staphylococcus aureus* dont les souches résistantes à la méticilline, *Streptococcus spp*, *Streptococcus pneumoniae* dont les souches résistantes aux

pénicillines et à la ceftriaxone) ainsi que sur les bactéries Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*) non sécrétant de bêta-lactamases à spectre étendu). A l'inverse cette molécule n'est pas active sur les bactéries Gram négatif productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ²¹.

Quant à la ceftaroline, elle dispose également d'un large spectre d'action. Elle possède une action sur les cocci à Gram positif: *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méticilline), *Streptococcus spp*, *S. pneumoniae*, et les bactéries à Gram négatif : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H.parainfluenzae*. ZINFORO® est la seule BL active sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Il n'a aucune activité sur *Pseudomonas aeruginosa* ou entérobactéries productrices de BLSE /Enterocoques/Légionella spp/Mycoplasma spp/Proteus spp/Chlamydomphila spp ²².

IV.4.4.Les carbapénèmes :

Ce sont des antibiotiques caractérisés par un spectre action très large et une très bonne stabilité aux Blases ; ils exercent une action sur les *Cocci* Gram positif sauf *Staph* méti-R (à l'exception d'ertapénèm qui montre une certaine activité) et sur les bacilles Gram négatif dont *P.aeruginosa* et *Acinetobacter*. Ils possèdent une structure de base proche de celle des pénicillines. ²³

Cependant il existe quelques différences :

- la présence d'un atome de carbone en position 1, qui remplace l'atome de soufre des pénicillines .
- l'existence d'une liaison insaturée en C2-C3.

Leur grande stabilité vis à vis des blases est due à la présence de configurations trans des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et à l'existence d'une chaîne hydroxyéthyle en C6. Cette chaîne hydroxyéthyle confère une gêne stérique pour les blases.

Trois molécules sont actuellement disponibles et vont avoir des caractéristiques spécifiques en fonction des différentes substitutions de l'atome de soufre.

DCI	Spécialités	Voie d'administration
<i>Imipénème</i>	Tienam®	IV
<i>Ertapénème</i>	Invanz®	IV
<i>Méropénème</i>	Meronem®	IV

L'imipénème dispose du spectre d'activité le plus étendu des BL, actif y compris sur de nombreuses souches hospitalières de bacilles Gram négatif qui ont des résistances aux C3G et à l'aztreonam. Son administration se fait par voie injectable.

L'ertapénème possède une activité très semblable à celle de l'imipénem à l'exception de l'activité sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*.

Le méropénème est moins actif sur les *Cocci* Gram positif par rapport à l'imipénem, mais il est actif sur certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénem.

Parmi ces molécules l'ertapénème possède une demi-vie plus longue (3.8h contre 1h pour les autres carbapénèmes).

L'imipénème est le premier carbapénème à avoir été découvert et ne dispose pas d'une grande stabilité vis à vis de la déhydropeptidase-I (DHP-1), ce qui provoque une métabolisation, dégradation et donc inactivation par voie rénale. Il est donc co-administré avec l'inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine.

Des modifications de substituants en position 2 vont être à l'origine de l'augmentation d'activité du méropénème sur les bacilles à Gram négatif ce qui se traduit par des CMI plus basses.

A noter que cette classe d'antibiotiques possède un effet mixte et non uniquement temps dépendant comme c'est le cas pour les pénicillines ou autres BL.

IV.4.5. Les monobactames :

Une seule molécule est commercialisée actuellement : l'Aztréonam (azactam®) .Il est dit monocyclique. Il est important de remarquer la similitude qui existe entre sa chaîne latérale et celle de la ceftazidime. Concernant son spectre d'action il est

assez étroit puisque limité aux bactéries à gram négatif aérobie. Il est classiquement utilisé en cas d'infection broncho-pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients souffrant de mucoviscidose, notamment en cas de résistance à l'imipénèm et à la ceftazidime. Cette molécule n'est administrable que par voie injectable.²⁴

DCI	Spécialités	Voie d'administration
Aztréonam	azactam®	IV / IM

IV.4.6. Les inhibiteurs de bêta-lactamases (oxapénams, clavams) :

Trois molécules existent actuellement sur le marché :

- le tazobactam, dérivé de l'acide pénicillanique
- le sulbactam
- l'acide clavulanique

Ils seraient dépourvus d'activité antibactérienne mais permettent de préserver l'activité des antibiotiques co-administrés en empêchant leur dégradation par des enzymes (Blases).

Ces molécules ont, comme leur nom l'indique, la capacité d'inhiber l'action d'une enzyme : la blase. Ces enzymes représentent une des principales causes des phénomènes de résistance des bactéries vis à vis de certains antibiotiques. Elles vont empêcher l'action des antibiotiques en décomposant la fonction amide par une réaction d'hydrolysatation.

IV.4.6.1. Acide clavulanique :

Comme cela a déjà été mentionné précédemment, la présence de l'acide clavulanique est retrouvé en association dans deux médicaments :

- Augmentin® : amoxicilline + acide clavulanique
- Claventin® : ticarcilline + acide clavulanique

Il est Produit par *Streptomyces clavuligerus* et doté d'une puissante action d'inhibition des blases.

IV.4.6.2. Tazobactam (acide sulfone triazolyméthyl pénicillanique) :

De même que l'acide clavulanique, il est un puissant inhibiteur de nombreuses blases. Il dispose d'une action particulière sur les enzymes qui sont issues de plasmides et qui provoquent régulièrement la résistance à certaines pénicillines et céphalosporines, y compris les céphalosporines de 3^e génération. On le retrouve en association avec la pipéracilline dans la spécialité Tazocilline®.

IV.4.6.3. Sulbactam :

Il n'est disponible qu'en association avec l'ampicilline dans la spécialité unacim® et représente la dernière molécule de la famille des inhibiteurs de blases.

V. Interaction avec le système immunitaire :

V.1. Avant propos :

Le système immunitaire a comme première vocation de protéger l'organisme des agressions extérieures. Il constitue donc un système de défense de l'organisme face aux infections.

Cependant, dans certains cas, des réactions immunitaires peuvent être à l'origine de maladies ou de complications diverses. On parlera donc d'hypersensibilité lorsque l'organisme, par le biais ou non de son système immunitaire, répondra de façon disproportionnée à un événement extérieur, à un allergène ou à une molécule dépourvue de propriété pathogène intrinsèque.

Les réactions d'hypersensibilité aux BL vont regrouper les effets indésirables des médicaments (substances actives mais aussi excipients) qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques. D'autre part les allergies médicamenteuses sont définies comme des hypersensibilités médicamenteuses pour lesquelles un mécanisme immunologique clair est démontré (anticorps dirigé contre le médicament, cellules T impliquées ...).

Le terme hypersensibilité médicamenteuse est employé de manière générale lorsqu'une réaction allergique est suspectée. Ce terme est préféré puisque les réactions allergiques et les réactions d'hypersensibilités non allergiques sont très difficiles à différencier lorsque l'on se base uniquement sur la présentation clinique. Ceci est d'autant plus vrai lorsque la réaction d'hypersensibilité est qualifiée de sévère.

Les allergies médicamenteuses sont donc des réactions d'HS pour lesquelles une composante immunologique est démontrée. L'organigramme ci-dessous montre précisément la place des différents types d'HS. (Figure 20)

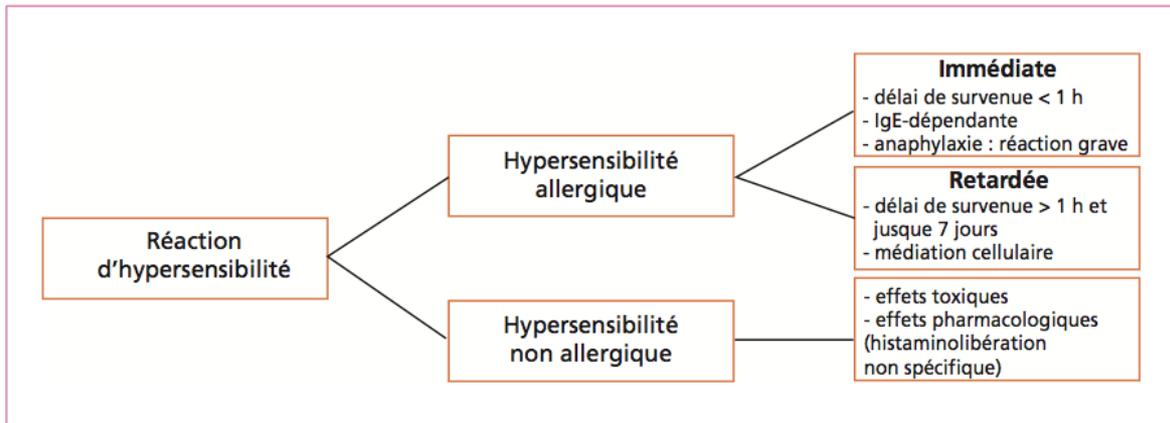


Figure 20 : Organigramme des hypersensibilités ²⁵

La rédaction de cette partie est inspirée des conclusions et propositions émises dans le consensus international²⁶ rédigé en 2014 par différentes académies :

- iCAALL(international Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology),
- EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology),
- AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology),
- ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology),
- WAO (World Allergy Organization),

L'ensemble des hypersensibilités médicamenteuses et des allergies aux médicaments représentent près de 15% de la totalité des effets indésirables des médicaments²⁷. Ces hypersensibilités médicamenteuses touchent 7% de la population générale et demeurent un problème de santé publique²⁸. La prévalence de l'allergie aux BL ne serait quant à elle au maximum que de 1 à 1,5% dans la population générale ²⁹.

Les HSM appartiennent au groupe B des réactions indésirables médicamenteuses et sont donc dose indépendantes, imprévisibles, dangereuses et d'apparition fortuite et involontaire après administration d'une dose couramment utilisée chez l'être humain (dose « normale »).

Ces réactions s'opposent donc aux réactions de type A qui sont définies comme étant prévisibles, dose dépendantes et qui regroupent les réactions pharmacologiques et les overdoses.

Néanmoins ces réactions peuvent dans certains cas précis, notamment au cours d'états infectieux, s'avérer prévisibles (VIH, Epstein-barr virus). De même lorsqu'un patient a déjà eu une réaction de ce type suite à l'administration d'une molécule, on peut s'attendre à une nouvelle réaction si cette même molécule (ou une autre de la même famille) devait être réadministrée.

V.2. Physiopathologie :

Les HSM à composante immunologique (hypersensibilités aux BL comprises) sont qualifiées d'immédiates ou retardées en fonction du délai qui sépare la dernière prise médicamenteuse et la survenue de la réaction. Le délai arbitrairement utilisé afin de différencier ces deux types de réactions est de une heure. Ce délai permet de faciliter les comparaisons entre les différentes études mais il est important de signaler que certaines réactions de types immédiates apparaissent de façon retardées (>6h) alors qu'à l'inverse il arrive que certaines réactions de types retardées ont un délai d'apparition accéléré (8-12h). (Figure 21)

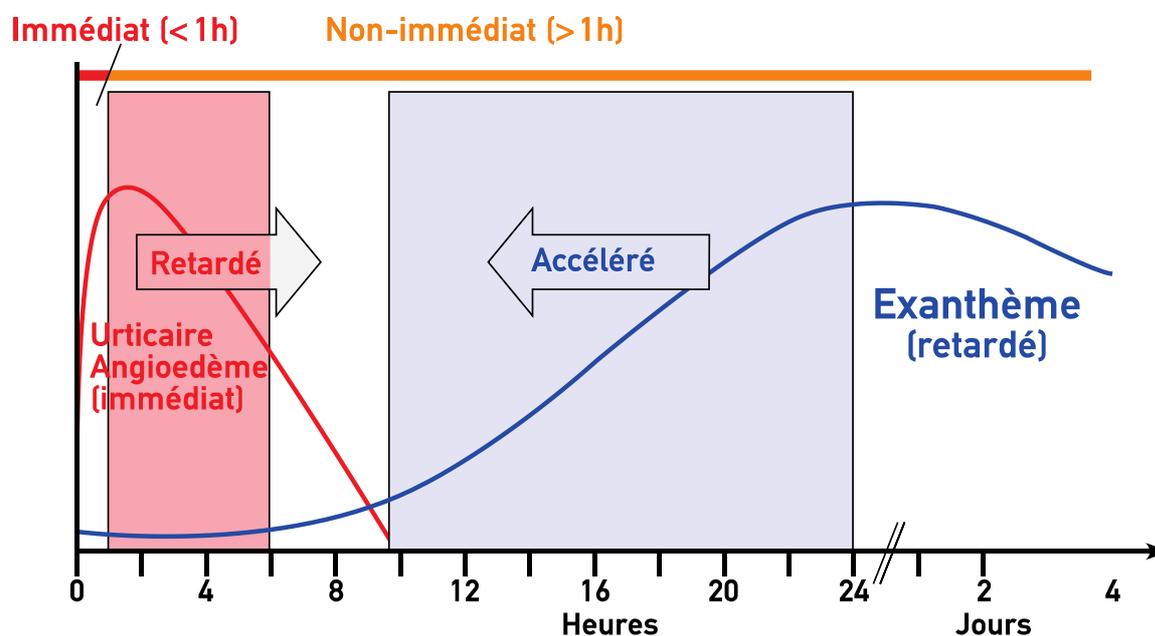


Figure 21 : Chronologie des HSM ³⁰

Ces réactions peuvent être classifiées en fonction des symptômes cliniques rencontrés ou encore en fonction des mécanismes mis en jeu.

L'ensemble des réactions immunologiques détaillées dans la classification de Gell et Coombs peuvent être induites par l'administration d'une des nombreuses molécules de la famille des BL. Toutefois les réactions IgE dépendantes (HS type I) et celles qui dépendent des cellules T (HS type IV) sont celles qui sont le plus souvent mises en cause.

Cette classification de Gell et Coombs, accompagnée des manifestations cliniques classiquement rencontrées pour chaque type d'hypersensibilité et de la chronologie typique de chaque réaction (Figure 22), permet de bien résumer toute la diversité des symptômes cliniques. Cependant, et comme énoncé ci dessus, elle ne reflète qu'en partie la complexité de la physiopathologie des HSM.

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Signes cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique, Oedème de Quincke, Urticaire, Bronchospasme	1 à 6 heures après la dernière prise du médicament
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie	5-15 jours après le début du traitement médicamenteux
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique, Urticaire, Vascularite	7-8 jours pour maladie sérique/urticaire 7-21 jours après le début du traitement médicamenteux pour les vascularites
IVa	Th1 (IFN γ)	Inflammation monocytaire	Eczéma	1-21 jours après le début du traitement médicamenteux
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculo-papuleux, DRESS	1 à plusieurs jours après le début du traitement médicamenteux pour l'EMP 2-6 semaines après le début du traitement médicamenteux pour DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Nécrose kératinocytaire médiée par les CD4 ou CD8	Exanthèmes maculo-papuleux, SJS / NET, exanthème pustuleux	1-2 jours après le début du traitement médicamenteux pour l'érythème pigmenté fixe 4-28 jours après le début du traitement médicamenteux pour SJS / NET
IVd	Cellules T (IL-8/CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aigue généralisée	Typiquement 1-2 jours après le début du traitement médicamenteux (mais le délai peut être plus long)

DRESS, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité); SJS, syndrome de Stevens-Johnson; NET, nécrolyse épidermique toxique; EMP, exanthème maculo-papuleux.

Figure 22 : Classification de Gell et Coombs complétée des chronologies des différentes réactions. ³⁰

Dans certains cas, les réactions qui apparaissent suite à la prise d'une des molécules de la famille des BL sont systémiques, d'allure anaphylactique mais non IgE dépendantes donc cela ne constitue pas des allergies. Toutefois le terme « réaction anaphylactoïde » a souvent été utilisé au cours de ces dernières années pour définir ce type de réaction. Aujourd'hui, on lui préfère le terme de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse non allergique.

Le type de réaction et la chronologie seront une aide indispensable à la démarche diagnostique (détaillée en troisième partie) malgré les multiples facteurs qui peuvent soit allonger ou diminuer le délai de survenu de la réaction (en fonction des conditions dans lesquelles l'administration a eu lieu, de la présence éventuelle d'autres médicaments qui auraient été administrés en même temps, en fonction des différents types de métabolites...)

V.3. Les différents types d'HS immunologique :

V.3.1. L'hypersensibilité de type I :

Elle est également appelée réaction d'hypersensibilité immédiate car elle est caractérisée par une réaction rapide (généralement inférieure à une heure) des muscles lisses et des vaisseaux en réponse à la production d'immunoglobulines de type E (IgE) et de mastocytes sensibilisés. Cette réaction est souvent suivie par une inflammation. Elle est à médiation humorale et rencontrée chez des sujets qui ont été exposés à des allergènes étrangers. On retrouve d'autres termes tels que « allergie » pour la définir. Cette réaction est très sensible car elle peut être provoquée par des doses très faibles d'allergènes.

La réponse de l'organisme à un allergène étranger se déroule toujours en deux étapes indissociables et successives. Dans le cas d'une réaction d'HS de type I, il n'y aura jamais de réaction à la primo exposition de l'allergène. Il y a dans un premier temps une phase dite de sensibilisation suivie d'une phase effectrice, de déclenchement et d'activation de la réaction.

Les étapes de cette réaction sont schématiquement représentées dans la figure ci dessous (Figure 23).

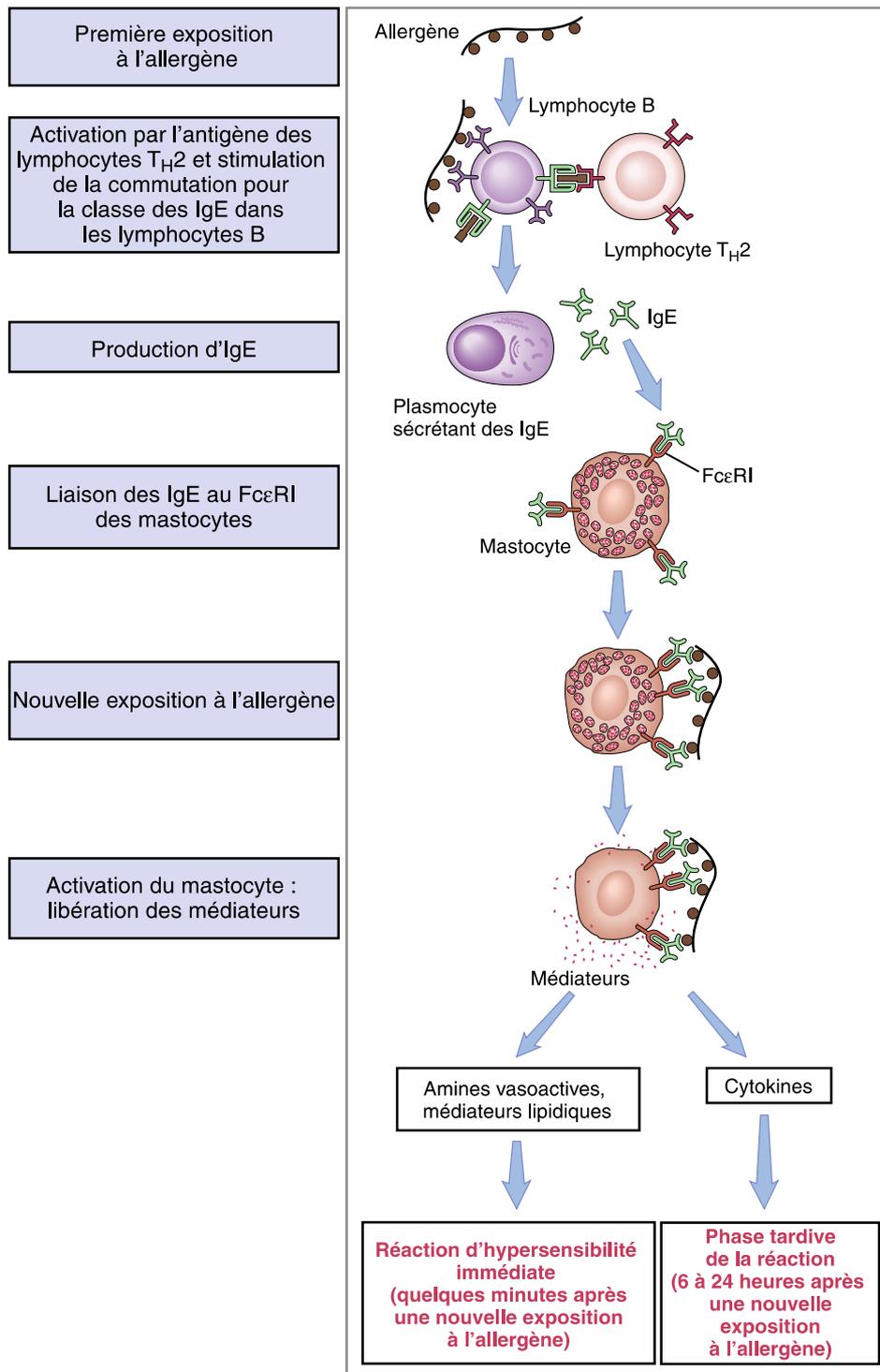


Figure 23 : Déroulement des différents événements présents lors d'une réaction d'hypersensibilité de type I.³¹

V.3.1.1. La phase de sensibilisation :

C'est la phase durant laquelle le corps va entrer en contact pour la première fois avec l'allergène. C'est une étape fondamentale qui va permettre à l'organisme de reconnaître l'allergène. Lorsque celui-ci pénètre dans l'organisme, il est rapidement pris en charge par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) que l'on retrouve

dans les différents épithéliums. Elles vont migrer vers les ganglions lymphatiques afférents afin de présenter l'allergène qu'elles viennent de capter aux cellules T naïves.

L'interaction antigène-système immunitaire va donner lieu, chez certains sujets ayant une prédisposition au développement de ces réactions, à une activation des lymphocytes Th2 ce qui va avoir comme conséquence la commutation pour la classe des IgE au sein des lymphocytes B. Ces lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes (globules blancs ayant la spécificité de produire des anticorps) qui vont sécréter des IgE. Ces immunoglobulines vont se lier aux récepteurs présents à la surface des mastocytes (récepteur FcεRI) ; c'est cette liaison IgE-mastocytes qui représente la « sensibilisation ». Il existe près de 40000 à 90000 récepteurs à la surface des mastocytes, mais il ne suffit d'activer qu'une centaine de récepteurs pour induire une activation cellulaire.

Ce Fc récepteur est un récepteur de très haute affinité nommé FcεRI et constitué de trois chaînes :

- deux sont des protéines de signalisation
- la troisième se lie très fortement à la région Fc de la chaîne lourde ε

Cette affinité est définie par une constante de dissociation Kd d'environ 10^{-11} alors que le taux d'IgE dans le plasma est estimé à 10^{-9} (y compris chez les sujets « normaux », non allergiques) ce qui sous entend que les mastocytes sont en permanence recouverts d'IgE liées fortement à ce récepteur FcεRI.

A la suite de cette étape les mastocytes sont dits sensibilisés, car ils seront sensibles à une nouvelle présentation de l'antigène, ce qui entrainera leur activation (phase effectrice).

V.3.1.2. La phase effectrice :

Si le sujet est amené à rencontrer à nouveau ce même antigène, ce dernier viendra se lier aux IgE qui sont fixées sur les FcεRI ce qui aura pour conséquence d'activer les mastocytes et les basophiles. Cette activation cellulaire va déclencher plusieurs types de réactions :

- une dégranulation, c'est à dire la libération des contenus des granules présents dans le mastocyte
- la synthèse puis la libération de médiateurs lipidiques
- la synthèse puis la libération de cytokines

V.3.1.3. Les médiateurs retrouvés lors de la dégranulation :

De nombreux médiateurs sont libérés suite à l'activation des mastocytes .
Principalement on retrouve :

- Les amines vaso-actives et les protéases.
- Les produits du métabolisme de l'acide arachidonique.
- Les cytokines.

V.3.1.3.1. Les médiateurs préformés:

Ils regroupent les amines vaso-actives et des protéases qui vont être libérées suite à l'exocytose des granules présents au sein des mastocytes.

Au niveau des amines vaso-actives, on retrouve l'histamine, dont les effets seront de courte durée. Cette molécule va venir se fixer sur plusieurs types de récepteurs (H1,H2,H3). Dans les phénomènes d'HSI, certains des signes cliniques seront dus à la stimulation des récepteurs H1 retrouvés au niveau des capillaires sanguins ainsi que sur les muscles lisses bronchiques.

Les autres médiateurs préformés sont les protéases et les protéoglycanes. On va donc retrouver la tryptase (sérine protéase neutre) qui permet, lorsqu'elle est présente en quantité importante dans les liquides biologiques, de mettre en évidence l'activation mastocytaire. D'autres molécules, comme la NO-synthase et la bêta-hexosaminidase peuvent aussi être retrouvées au cours de la libération du contenu des granules mastocytaires. Ces molécules vont initier l'inflammation.

V.3.1.3.2. Les médiateurs néoformés:

Il va y avoir sécrétion de prostaglandines et de leucotriènes. Les prostaglandines vont provoquer une dilatation au niveau vasculaire alors que les leucotriènes auront comme action principale de prolonger la contraction des muscles lisses. Ces deux molécules sont des médiateurs lipidiques issus de modifications enzymatiques de l'acide arachidonique. D'autres éléments, comme le facteur d'activation plaquettaire

(PAF) et des facteurs de croissance mastocytaires vont être formés suite à l'activation de ces mastocytes.

V.3.1.3.3. Les cytokines :

L'activation des mastocytes va aussi entraîner la sécrétion de nombreuses cytokines. La présence de l'allergène va permettre l'activation de voies de signalisation responsable d'une activation transcriptionnelle de certains gènes codant pour les cytokines. Une sécrétion de cytokines aura donc lieu, ce qui aura pour but de recruter des leucocytes (éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes TH2).

Les médiateurs lipidiques ainsi que les amines vaso-actives sont responsables de la phase précoce de la réaction, c'est à dire responsables des premiers signes qui font suite à la nouvelle exposition de l'allergène alors que les cytokines vont plus avoir un rôle dans la phase tardive de la réaction, intervenant ainsi quelques heures après la réintroduction de l'allergène. Ce laps de temps est nécessaire à la synthèse des molécules inflammatoires et au recrutement des cellules de l'immunité. Cette phase tardive est également appelée composante inflammatoire de l'HSI.

Certaines cytokines vont faire partie des médiateurs dit préformés (IL 4, TNF alpha préformé) tandis que d'autres, une majorité, sont sécrétées ultérieurement et sont désignées comme étant des médiateurs néoformés (IL-1, TNF alpha, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10....).

La figure ci dessous permet de mieux comprendre l'ensemble des événements biochimiques présents lors de la réaction d'HS de type I (Figure 24).

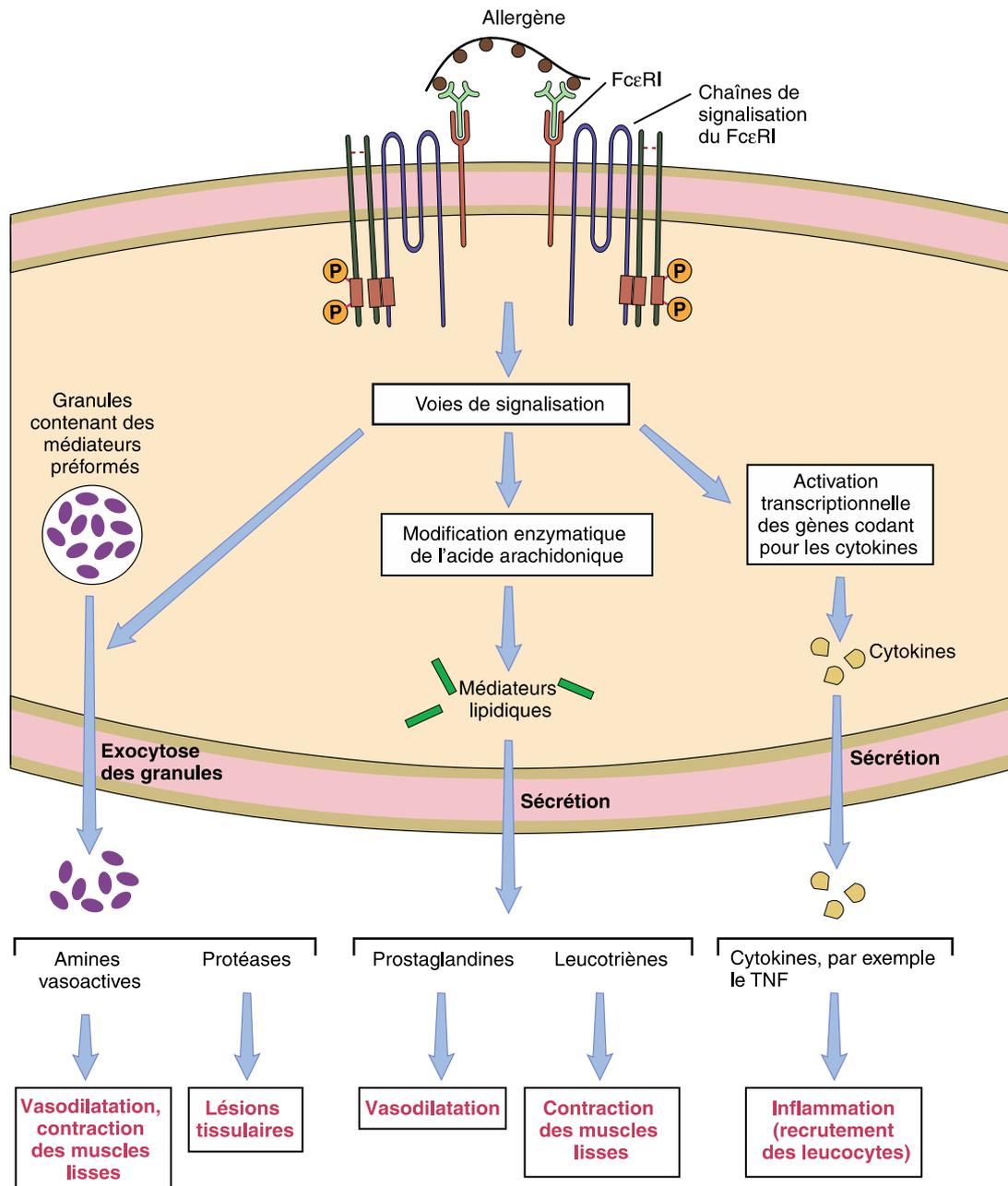


Figure 24 : Conséquences biochimiques de l'activation des mastocytes .³²

V.3.2. L'hypersensibilité de type II :

Ce type d'HS va aboutir à une lyse cellulaire. Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de la destruction des cellules :

- via l'activation du complément et création de pores membranaires.
- Via un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).
- Via un phénomène d'opsonisation puis de phagocytose.

Chez certains patients l'administration de céphalosporines et/ou de pénicillines va conduire à une anémie hémolytique. Ces médicaments vont s'adsorber au niveau de certaines protéines présentes sur la membrane des globules rouges. Cette liaison, assimilable à ce que l'on retrouve dans un complexe haptène-protéine porteuse, va entraîner (uniquement chez ces patients) la formation d'anticorps. Ceux ci vont venir se lier au complexe précédemment formé à la surface des hématies. Il s'en suivra une lyse cellulaire et donc une anémie progressive.³³ Ce type d'HS fait intervenir les IgM et les IgG.

V.3.3. L'hypersensibilité de type III :

La formation d'une grande quantité de complexes immuns (complexe formé de l'association d'un ou plusieurs anticorps liés à un antigène) va être à l'origine de cette hypersensibilité de type III. Dans la majorité des cas la liaison d'un antigène avec un anticorps facilite son élimination par les cellules phagocytaires. Selon la localisation de ces complexes immuns, les répercussions sur le plan clinique seront différentes. Les manifestations cliniques de cette HS de type III présentent de nombreuses similarités avec la maladie sérique puisque les signes sont : arthralgies, fièvre, urticaire qui apparaissent dans les jours qui suivent l'initiation du traitement médicamenteux.

V.3.4. L'hypersensibilité de type IV :

Il s'agit de l'hypersensibilité retardée puisque les signes cliniques qui en résultent apparaissent généralement au bout de 48 à 72h après l'administration de la molécule. Il s'agit d'une hypersensibilité à médiation cellulaire. Cette HS s'effectue, comme cela est le cas pour l'HS de type I, en deux étapes : une phase de sensibilisation et une phase effectrice.

Certains scientifiques divisent cette HS en quatre sous classes (a,b,c,d) en fonction des manifestations cliniques et des réponses cellulaires.³⁴

V.3.4.1. La phase de sensibilisation :

Lors de cette phase l'antigène va être présenté dans les ganglions régionaux grâce aux cellules présentatrices d'antigène (CPA)(des cellules de Langerhans, c'est à dire des cellules dendritiques présentes dans la peau, ou encore des macrophages). Cela se fait dans un contexte restreint par les molécules de CMH de classe II. Afin de stimuler les cellules T CD4 naïves, les cellules dendritiques vont donc prendre en

charge l'antigène, l'internaliser et le transporter au niveau des ganglions lymphatiques. Pour développer une réponse immunitaire efficace, le système immunitaire inné se doit d'être activé, via la présence de signaux de maturation, le plus souvent appelés signaux de « danger » qui incluent directement la molécule ou le stress relatif à une maladie³⁵.

Une fois dans les ganglions lymphatiques l'antigène est présenté aux cellules T naïves. Il existe des hypothèses selon lesquelles certaines molécules-antigènes ont la capacité de stimuler directement des cellules T pathogènes sans pour autant nécessiter une phase de présentation de l'antigène aux cellules T via les cellules dendritiques. Cette hypothèse est controversée puisque, selon certains auteurs, elle n'est pas adaptée à l'intervalle de temps qui sépare la première exposition et l'apparition des signes cliniques.³⁶

Les cellules T spécifiques de l'antigène migrent par la suite au niveau des organes cibles et dès qu'elles seront à nouveau en contact avec l'antigène initial elles seront activées afin de permettre une régulation de la réponse mais aussi afin de sécréter diverses cytotoxines (telles que des granzymes, des perforines, des granulysines...) responsables des dommages tissulaires.

Lors de cette phase ce sont les lymphocytes T CD4+ de type TH1 qui sont activés, même si il a été prouvé qu'il pouvait y avoir activation de lymphocytes T CD8+.

V.3.4.2. La phase effectrice :

Si l'organisme se retrouve de nouveau confronté à l'antigène il y aura sécrétion de cytokines par les lymphocytes TH1. Ces cytokines vont avoir comme action principale de recruter et d'activer les macrophages ainsi que d'autres cellules inflammatoires.

Les macrophages vont jouer un rôle majeur dans cette réaction de type retardée puisqu'une fois activés, ils sont dotés de grandes capacités de phagocytose et de meilleures capacités de CPA, via une augmentation d'expression des molécules de CMH de classe II.

On peut également noter l'intervention des lymphocytes TH1 qui vont sécréter de l'IFN-gamma (IFN- γ), et le rôle important des lymphocytes T CD8+ dans la destruction cellulaire.

La peau constitue l'organe le plus fréquemment touché par les conséquences de la réponse lymphocytaire. Néanmoins tout organe du corps humain peut être une cible potentielle.

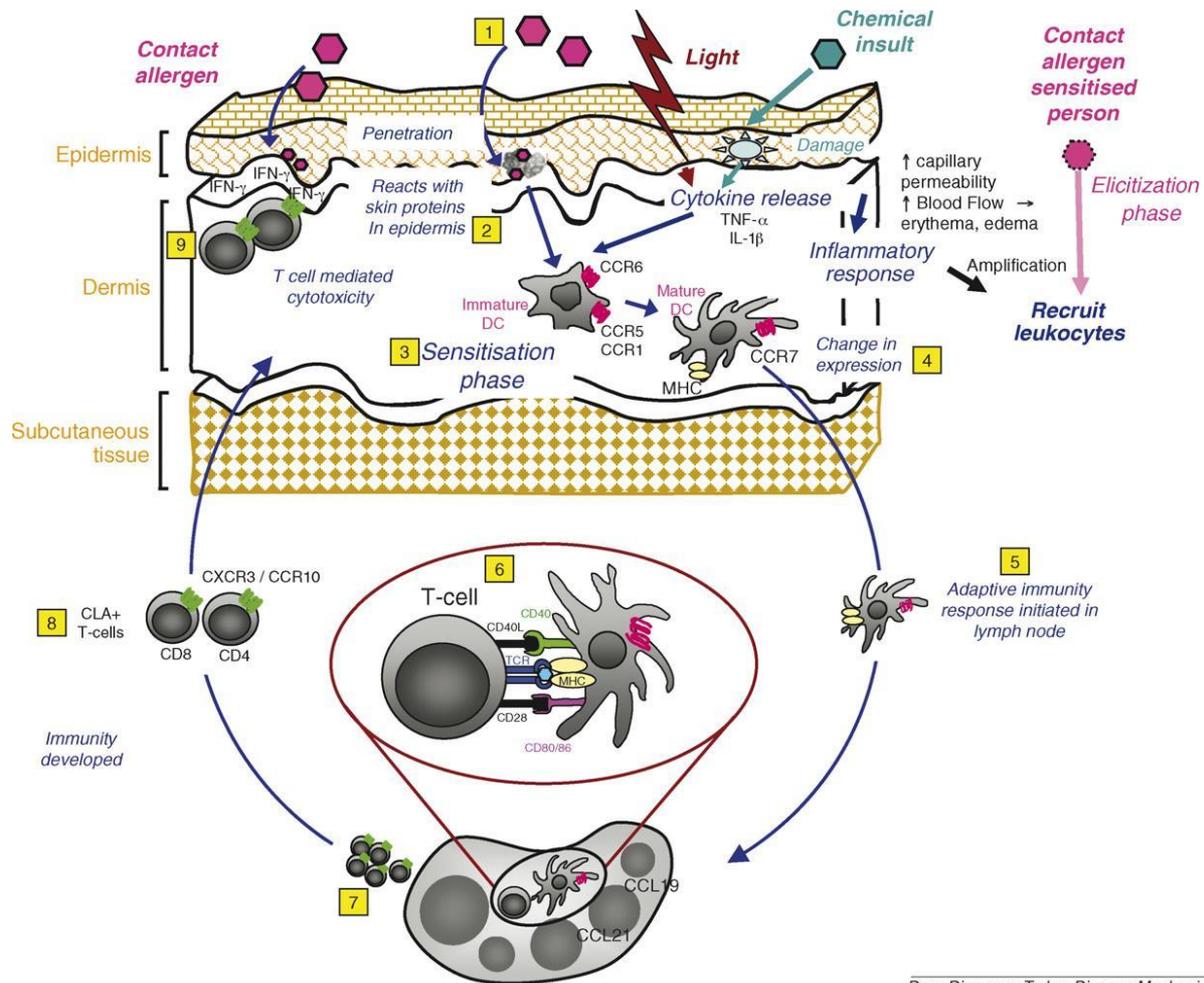
Parmi les réactions d'hypersensibilités retardées on peut distinguer deux groupes :

- Celles qui auront une évolution rapide et favorable
- Celles qui auront des conséquences systémiques et qui seront plus graves sur le plan pathologique.

Dans ces formes sévères on va retrouver différents tableaux cliniques comme par exemple:

- La PEAG (pustulose exanthématique aigue généralisée).
- Le DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms).
- Les toxidermies bulleuses (nécroses épidermiques toxiques) qui regroupent le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens Johnson.

Une figure détaillant les mécanismes physiopathologiques mis en jeu lors d'une HS de type IV est proposée ci dessous (Figure 25). Elle explique les molécules et les étapes successives que l'on retrouve lors d'une atteinte cutanée (eczéma de contact) suite à la prise d'un ATB ou à cause d'une autre substance (cacahuète, cosmétiques, xénobiotiques....) ³⁷.



Drug Discovery Today: Disease Mechanisms

Figure 25 : Les étapes de l'hypersensibilité de type IV ³⁷

V.3.4.3. Les autres cellules impliquées :

Dans les réactions d'hypersensibilité retardée à l'amoxicilline, des études ont permis de mettre en évidence le rôle des cellules dendritiques et des cellules NK (natural killer ou tueuses naturelles) puisqu'il a été montré que chez des patients allergiques à l'amoxicilline les cellules NK engendraient in vitro une forte augmentation de la quantité d'interféron gamma libéré, contribuant ainsi à la poursuite de la réponse immune de type TH1. Ces cellules NK (natural killer ou tueuses naturelles) constituent une classe particulière de lymphocyte, répondent à l'IL 12 produite par les macrophages et sécrètent de l'IFN- γ qui va activer les macrophages en retour. Ces cellules représentent près de 10% des lymphocytes du sang et des organes lymphoïdes périphériques³⁸. Les cellules NK et les cellules dendritiques vont être à l'origine d'interactions réciproques entre les cellules de l'immunité adaptative et celles de l'immunité naturelle. Ces interactions vont faire suite aux modifications phénotypiques des cellules NK et aux modifications des propriétés cytotoxiques des cellules dendritiques.

Dans les PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) on retrouve bien entendu des lymphocytes producteurs d'interleukine 8, ce qui aura pour conséquence d'attirer et d'activer des PNN. Toutefois des études ont également montré le rôle des lymphocytes Th17 producteurs d'IL 17. Cette interleukine est quant à elle responsable d'une puissante inflammation. Ces lymphocytes joueraient donc un lien dans la physiopathologie des PEAG induites par des molécules telles que les BL. ³⁹

L'implication des lymphocytes T CD8 dans la physiopathologie des réactions d'HSR a été démontrée, aussi bien dans les formes dites bénignes que dans les formes plus graves (toxidermies sévères).

Les manifestations cliniques rencontrées lors d'une HS de type IV sont donc nombreuses, les populations cellulaires le sont aussi. Mais surtout il est fondamental de prendre conscience qu'une même molécule peut entraîner une multitude de symptômes cliniques chez différents individus malgré le fait qu'elle soit administrée à la même dose et par la même voie.

V.4. Les HS non allergiques :

Dans certains cas les effets indésirables des médicaments vont ressembler à des allergies médicamenteuses sans qu'aucun mécanisme immunologique précis soit en jeu. Lors de ces réactions il n'y aura donc pas d'étape d'immunisation . De la même manière il n'y aura pas de développement d'anticorps ou de lymphocytes T spécifiques du médicament mis en cause.

Il est nécessaire de rappeler que les médicaments sont des substances chimiques qualifiées de xénobiotiques, c'est à dire étrangères à l'organisme vivant. Ces molécules sont donc capables d'entraîner une certaine toxicité et une inflammation chez la personne qui se verra administrer certains médicaments. Le patient qui présentera une HS non allergique sera donc sensible à cet effet toxique . On peut citer comme exemple d'HS non allergique les phénomènes d'histamino-libération non spécifique.

Cet sensibilité dépend bien évidemment des individus mais aussi d'autres facteurs extérieurs comme les infections, la fièvre, la fatigue, ou encore le stress psychologique. Ces facteurs vont être responsables de l'abaissement du seuil de sensibilité aux médicaments. ⁴⁰

V.5. Le pouvoir immunogène des BL:

Différentes hypothèses permettent d'expliquer comment un médicament peut, à un moment donné, être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité et donc d'expliquer sa pathogénicité.

Parmi ces hypothèses on distingue plusieurs concepts :

- Le concept d'haptène (ou pro-haptène)
- Le concept pi-haptène (concept de l'interaction pharmacologique) qui concerne par exemple les agents de contraste
- L'hypothèse dite « du danger » qui concerne un antiviral connu et qui est propre à celui-ci. Il s'agit de l'abacavir pour lequel il a été montré qu'il pouvait se lier sur le HLA-B 5701 et ainsi modifier la structure du sillon de liaison du complexe majeur d'histocompatibilité.

Le concept d'haptène est la première voie par laquelle un médicament est capable d'induire une réponse immunitaire (on parle de pro-haptène quand c'est la métabolisation de la molécule initiale qui va donner lieu à la naissance d'un composé réactif). C'est ce concept qui permet d'expliquer l'immunogénicité des BL. Ces molécules sont considérées comme étant trop petites pour être dotées d'un pouvoir immunogène. Elles vont donc se lier à des résidus de lysine présents dans la sérum albumine afin d'aboutir à la formation d'un complexe antigénique. Celui ci est identifiable et détectable dans le plasma d'un patient.

Pour qu'un antigène ait la capacité d'induire une réaction immunitaire, c'est à dire pour qu'il soit immunogène, il faut, s'il est de faible taille (inférieure à 1000 daltons), qu'il soit lié de façon covalente à une macromolécule.

Pour induire et stimuler une réponse immunitaire une molécule doit se comporter comme un haptène et se lier de façon irréversible à des protéines afin de générer un antigène.

Cependant dans la plupart des cas le contenu acide de l'estomac va inactiver ce complexe néoformé. De nombreuses modifications de la même protéine sont possibles, ce qui conduit à la genèse d'antigènes multivalents aboutissant aux réactions d'hypersensibilité IgE dépendantes.

Concernant les réactions retardées et dépendantes des cellules T, le rôle de la protéine porteuse et/ou de l'haptène n'est pas encore clairement défini et explicité. De plus, on ne sait pas s'il faut atteindre un niveau « seuil » afin de stimuler une réponse dépendante des cellules T.

Les deux autres concepts tentent d'expliquer comment une molécule peut interagir avec le système immunitaire sans avoir le besoin de se lier de façon covalente à une protéine.

L'hypothèse du « danger » est aussi utilisée pour comprendre la survenue de réactions retardées suite à l'administration de BL dans un contexte infectieux. Elle consiste à dire que des lésions cellulaires vont entraîner la production de signaux de danger qui vont eux mêmes interagir avec le système immunitaire et donc permettre l'activation de cellules présentatrices d'antigènes.

Concernant le Pi-concept aucune preuve de son existence n'a encore été démontrée en ce qui concerne les BL.

Les différentes hypothèses sont schématisées dans la Figure 26 proposée ci dessous.

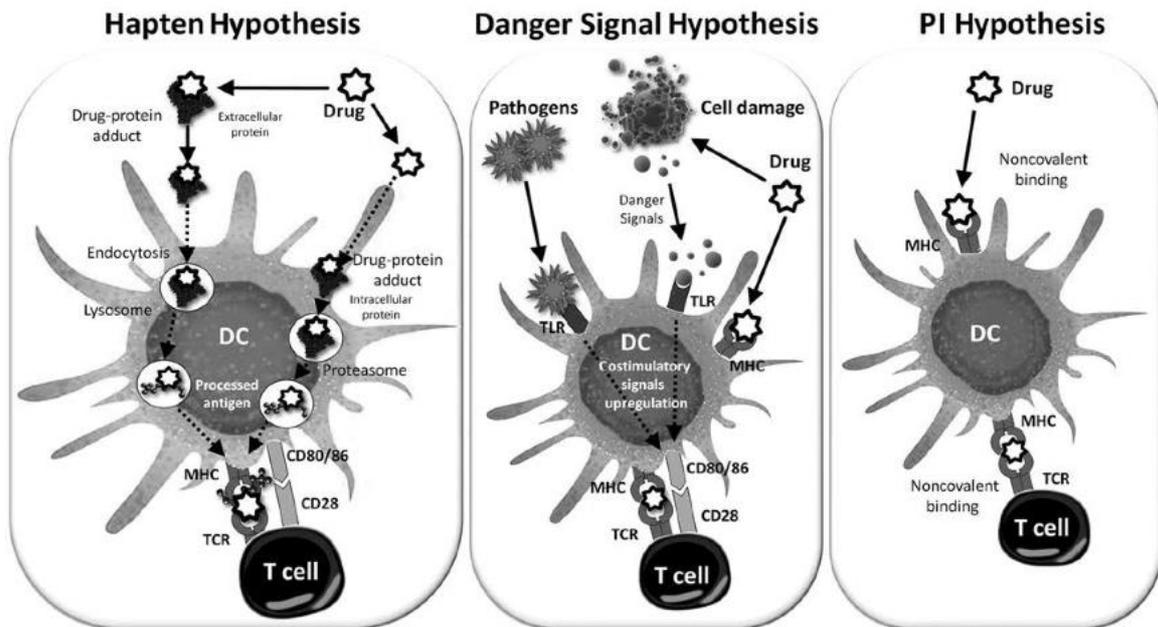


Figure 26 : Représentation des trois hypothèses qui pourraient expliquer la reconnaissance d'un médicament par le système immunitaire: l'hypothèse de l'haptène, celle dite du "danger" et l'hypothèse de l'interaction pharmacologique. ⁴¹

Les BL ne sont donc pas « par défaut » immunogènes. Ce n'est qu'une fois la métabolisation effectuée que des métabolites réactifs vont apparaître et avoir la particularité d'être immunogène.

Ces métabolites sont donc des déterminants antigéniques et en fonction de la proportion de ceux ci, on retrouvera des déterminants mineurs ou majeurs.

V.6. Les signes cliniques :

Concernant les signes cliniques classiquement rencontrés au cours des réactions d'HSM où un mécanisme immunologique est en jeu, il faut garder à l'esprit que ces réactions d'hypersensibilité sont très hétérogènes. Elles dépendent bien évidemment du type d'HS mais également du patient chez lequel cela survient, du contexte de survenue ... ; par exemple, une réaction d'HS de type I présentera évidemment une grande majorité de signes cliniques communs dans une population mais ces manifestations ne seront pas parfaitement identiques pour chaque patient. A l'inverse, des signes cliniques ressemblant à ceux rencontrés dans le cadre des allergies pourront n'avoir aucun lien avec ces HSM (cas des HS non allergiques) ; à titre d'exemple l'accumulation de bradykinines présentes lors de l'administration d'inhibiteur de l'enzyme de conversion représente un des nombreux cas d'HS non

allergique. L'administration de BL peut également être à l'origine d'HS non allergique, par le biais de mécanismes physiopathologiques différents du cas énoncé à titre d'exemple ci dessus.

V.6.1. Les signes généraux :

De nombreuses autres formes cliniques peuvent survenir. On peut noter pour la réaction de type immédiate (type I) la présence d'urticaire, d'angioedème, de bronchospasme, de symptômes digestifs (nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées), d'anaphylaxie voire de choc anaphylactique. Dans les réactions dites retardées les manifestations cliniques retrouvées auront le plus souvent des conséquences dermatologiques : urticaire retardée, rash maculopapuleux, DRESS syndrome, syndrome de Stevens Johnson, AGEP...

Une atteinte isolée au niveau des organes internes est également possible, ou en association avec des signes cutanés. On retrouve dans ce cas là la présence d'hépatite, d'insuffisance rénale, d'anémie, ou encore de thrombopénie.

V.6.2. L'anaphylaxie :

Elle constitue une réaction brutale qui fait suite à l'activation systémique des mastocytes tissulaires. Plus précisément elle est définie comme étant une réaction sévère, qui peut potentiellement menacer le pronostic vital et caractérisée par une réaction d'HS systémique. D'apparition rapide, elle peut entraîner une menace vitale pour la ventilation, la respiration et la circulation. Elle est souvent, bien que pas toujours, associée à des réactions cutanées ou qui touchent les muqueuses⁴². La sévérité de cette réaction va être variable. Les signes cliniques vont du malaise avec urticaire ou érythème prurigineux jusqu'au cas extrême et grave du choc anaphylactique dans lequel la dégranulation massive du contenu des mastocytes et des basophiles entraîne une bronchoconstriction, un œdème tissulaire important ainsi qu'un collapsus cardiovasculaire, entraînant une chute tensionnelle. Dans ce cas il s'agit d'une urgence vitale. Elle est le plus souvent d'origine allergique (réaction IgE dépendante). On estime que le risque d'anaphylaxie suite à un traitement par pénicillines est situé entre 0,015% et 0.004%⁴³. D'ailleurs les anaphylaxies aux pénicillines représentent près de 0.7 à 10% ⁴⁴ de l'ensemble des anaphylaxies. Concernant les céphalosporines, le risque apparaît comme étant moindre avec un risque estimé entre 0.0001% et 0.1% .

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques pour chaque type de réactions anaphylactiques, leur distinction n'est donc possible que par les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. Une classification par grade, et donc par sévérité, est couramment employée.

Grade	Signes cliniques
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique .
II	Atteinte multiviscérale modérée ; signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie, hyperréactivité bronchique (toux, difficultés respiratoires) .
III	Atteinte multiviscérale sévère ; collapsus, tachy- ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent manquer.
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer modifiée.⁴⁵

L'HSI de type I peut donc, en fonction du mode d'exposition mais aussi de sa concentration, soit être localisée ou systémique (cas du choc anaphylactique ; grade IV).⁴⁶

La diversité des signes cliniques permet de prendre pleinement conscience de l'impossibilité de se baser uniquement sur les manifestations cliniques pour poser un diagnostic de certitude d'allergie médicamenteuse.

V.7. Les traitements médicamenteux :

Les mesures prises en réponse à une réaction d'HS vont bien évidemment varier en fonction du type de réaction (immédiate, retardée...) mais aussi en fonction de l'intensité et de la gravité de la réaction.

Plusieurs classes de médicaments vont pouvoir contrecarrer un certain nombre de réactions physiologiques déclenchées par ces HS.

V.7.1. Les anti-histaminiques :

Les antihistaminiques auront comme but de s'opposer aux effets de l'histamine . Ce sont les antihistaminiques de type I qui seront utilisés dans le cadre de réactions allergiques ; ils antagonisent les effets vasculaires et bronchiques de l'histamine. Les anti-H1 de seconde et troisième génération sont largement voire exclusivement privilégiés par rapport à ceux de la première qui sont responsables de nombreux effets indésirables et par conséquent à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

Exemple non exhaustif de molécules appartenant à cette classe : cétirizine, desloratadine, ébastine...

V.7.2. Les corticoïdes :

Les corticoïdes de synthèse vont être utilisés afin d'obtenir, principalement, des effets antiallergiques et anti-inflammatoires. Ils sont différents des glucocorticoïdes retrouvés physiologiquement (cortisone, hydrocortisone) puisque certaines de leurs actions (rétention hydrosodée, effets métaboliques) sont réduites.

Les dérivés de cortisone permettent, entre autres, une diminution du nombre de mastocytes, une réduction de leur contenu en histamine mais aussi une diminution de la libération de celle-ci . Ils sont également responsables d'une inhibition de la transcription de certaines cytokines pro-inflammatoires et d'une diminution des taux d'acide arachidonique.

Ils peuvent être administrés par voie générale ou de façon locale.

V.7.3. L'adrénaline :

L'adrénaline reste le traitement de choix dans le cadre des réactions de type anaphylaxie (grade II, III et IV du Tableau 1). Elle va se lier aux récepteurs β -adrénergiques des mastocytes et stimuler la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) or il a été montré que des taux élevés de AMPC permettait de prévenir la dégranulation des mastocytes. Les anti-H1 ne font pas partie du traitement de choix car ils n'agissent pas sur les symptômes respiratoires et ne sont pas efficaces dans le cadre du choc anaphylactique. Les glucocorticoïdes ne font pas non plus du traitement de choix initial face à ce type de réaction.⁴⁷

Lors d'une anaphylaxie le temps de réaction entre la survenue des manifestations cliniques et l'administration du traitement initial doit être le plus court possible afin d'obtenir le meilleur pronostic pour le patient.

On peut citer Anapen® ou encore Epipen® comme exemple de stylos auto-injecteurs d'adrénaline.

V.7.4. Les mesures à prendre :

Il est tout d'abord primordial d'effectuer une déclaration de cette réaction (EI d'un médicament) auprès d'un centre de pharmacovigilance, ce qui permettra de notifier cette réaction et à force, de créer une base de données regroupant toutes les réactions similaires.

Il est fortement conseillé de remettre au patient, à la fin des tests et dès lors qu'une HS à une BL est avérée, un document où sera noté le nom (dénomination commune internationale [DCI] et nom commercial) du médicament responsable. Ce médicament (voire d'autres en cas de réactions croisées) sera proscrit à l'avenir. Il conviendra de noter ces observations dans le dossier médical du patient. Une liste des possibles alternatives thérapeutiques pourra également être donnée.

Il sera donc fortement conseillé au patient de faire part de son allergie à ses praticiens (médecins, pharmaciens, dentistes..) et d'avoir en permanence les papiers nommés ci dessus.

L'ensemble de ces mesures vont permettre une éviction au long terme de la molécule responsable de la réaction d'HS et donc, par conséquent, d'éviter la survenue de nouvelles réactions.

Dans le cadre de la prise en charge des HS non allergiques, des mesures dites préventives peuvent être prises, à savoir la prémédication par des glucocorticoïdes ou par des anti-histaminiques afin de réduire au maximum les effets néfastes lors de l'administration de certaines BL.

V.8. Les déterminants antigéniques des BL :

De très nombreuses études ont tenté de mettre en évidence l'ensemble des déterminants antigéniques qui peuvent exister au sein de cette famille. Ceux-ci ont donc été longuement étudiés, mais principalement dans le contexte des réactions IgE dépendantes. Malgré le fait que de petites différences au niveau des structures chimiques soient essentielles à l'obtention de reconnaissance spécifique, il semblerait qu'il soit nécessaire qu'il y ait la structure entière (incluant à la fois la BL mais aussi la protéine porteuse) pour aboutir à la formation d'un déterminant antigénique.

Les IgE peuvent être dirigées contre le cycle principal et/ou la chaîne latérale de la BL. La reconnaissance « immunologique » de la chaîne latérale est particulièrement retrouvée lors des réactions qui concernent les céphalosporines et les pénicillines.

Cela amène à la conclusion qu'il faut, lorsqu'on cherche à étudier les mécanismes responsables des hypersensibilités immédiates aux BL, prendre en compte à la fois la structure chimique de la molécule mise en cause mais aussi la protéine porteuse concernée et enfin la réponse du patient ⁴¹.

V.8.1. Benzylpénicilline :

C'est la molécule qui a été la plus étudiée et donc est considérée comme étant le modèle de référence lorsqu'on s'intéresse aux HS aux BL. C'est avec cette molécule qu'ont été mises en évidence les premières HS aux BL. Son déterminant majeur est le BPO (benzylpenicilloyl) qui résulte de la conjugaison entre la benzylpénicilline et des groupes possédant des fonctions amines (Figure 27). Il a été montré que cette structure comportait trois épitopes, la chaîne latérale, la molécule entière une fois liée à une molécule porteuse après ouverture du cycle, et la structure bicyclique ⁴⁸. Certains des déterminants sont utilisés en vue de réaliser des tests cutanés, avec dans certains cas, une plus grande sensibilité que la molécule initiale elle-même.

L'on utilise le benzylpenicilloyl-poly-L-lysine (PPL), déterminant majeur formé par la conjugaison de la benzylpénicilline et de la poly-L-lysine, et la mixture de déterminants mineurs (MDM) formée de la molécule de benzylpénicilline, du composé issu de l'hydrolyse de celle-ci (penicilloate) et de son équivalent après décarboxylation (penilloate). L'utilisation de ces déterminants antigéniques reste une

étape importante dans la démarche diagnostique⁴⁹. Ils induisent une positivité des tests cutanés aux pénicillines chez 46% des patients alors que 14% d'entre eux sont positifs à l'ensemble des déterminants.

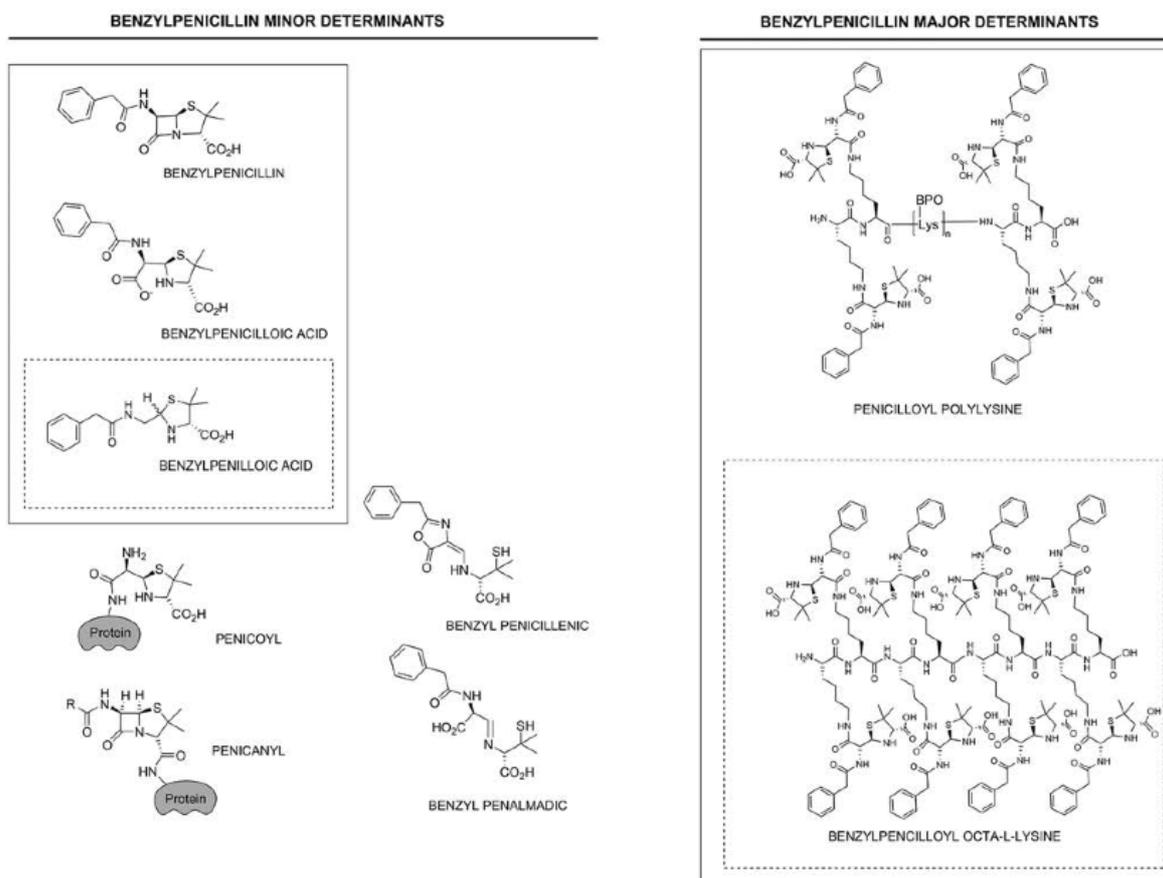


Figure 27 : Déterminants antigéniques majeurs et mineurs de la benzylpénicilline ⁴¹

Ces déterminants ont été récemment remplacés par des produits plus purs et stables. Le nouveau déterminant majeur est le benzylpenicilloyl octa L-Lysine et le déterminant mineur est le penicilloate (benzylpenicilloate). Leur utilisation permet d'obtenir une sensibilité de près de 61.4% et une spécificité de 100%⁵⁰.

V.8.2. Amoxicilline :

Le déterminant majeur de cette molécule est l'amoxicilloyl (AXO) qui résulte (de la même manière que pour la benzylpénicilline) de l'ouverture du cycle par des groupes amines.

Il est néanmoins important de signaler que lors de la réalisation des tests cutanés, c'est la molécule d'amoxicilline elle-même qui est utilisée et non son déterminant antigénique.⁵¹

D'autre part une complète solubilité de la molécule est un pré-requis indispensable à la bonne tenue des tests cutanés. Sur ce point majeur il faut signaler que la solubilité de l'amoxicilline est souvent débattue ⁵²puisque deux formes existent ; le sel de sodium (en injectable) et la forme trihydrate (par voie orale) ; et c'est la forme injectable qui peut être aisément dissoute dans l'eau à pH physiologique afin d'obtenir des concentrations nécessaires à la réalisation des tests cutanés.

Avant 2010, de nombreux pays utilisaient cette forme injectable. D'ailleurs de nombreuses études ont permis de prouver la validité de cette utilisation dans le cadre des diagnostics des HSI aux pénicillines⁵³. Depuis, une forme spécifique destinée à être employée lors des tests cutanés a été mise sur le marché avec une efficacité similaire à la forme injectable déjà employée auparavant ⁵².

Ces ouvertures de cycles sont dues aux caractéristiques chimiques des molécules et la présence d'une grande tension au sein même de ces cycles ce qui amène dans certains cas à leur ouverture spontanée. Cela va faciliter le fait, pour le groupement carbonyle, de se fixer à un groupe amino des résidus de lysine présents dans la structure des molécules voisines et de créer des structures appelées « déterminants antigéniques »

V.8.3. Céphalosporines :

A l'heure actuelle l'identification des déterminants antigéniques des céphalosporines n'est pas complètement élucidée, et ce malgré le nombre grandissant d'études portant sur ce sujet, et le fait que ceux des pénicillines soient parfaitement connus et qu'il existe des similitudes structurales entre ces deux sous groupes de BL. Il est vrai que la différence structurale majeure entre ces deux groupes d'ATB est la présence d'un cycle à cinq atomes pour les pénicillines (thiazolidine) alors que les céphalosporines possèdent quant à elles un cycle à six atomes (dihydrothiazine). Cette différence a de nombreuses conséquences dont la modification des propriétés électrophiles du groupement carbonyle, ce qui entraîne donc une moindre capacité à se fixer à une protéine et à former un déterminant ⁵⁴ . Une proposition des déterminants possibles pour les céphalosporines figure ci-dessous. (Figure 28)

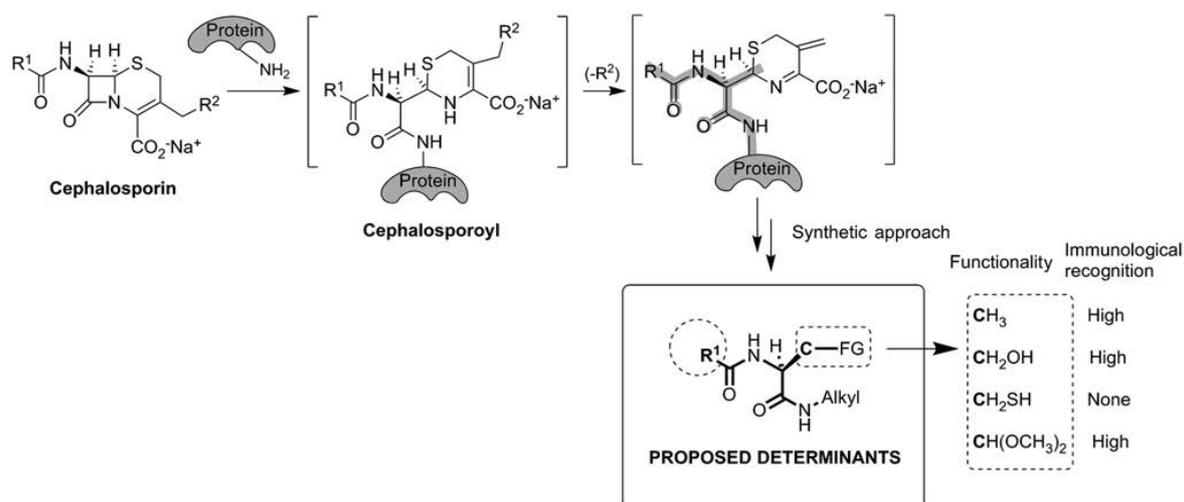


Figure 28 : Proposition de déterminants antigéniques pour les céphalosporines ⁴¹

Le rôle de la chaîne latérale en tant que déterminant antigénique est maintenant largement répandu, surtout en ce qui concerne les HS liées à l'administration de l'amoxicilline et des céphalosporines ; l'épitope correspond donc à la BL résiduelle et la chaîne latérale R1. Concernant le rôle de la chaîne latérale R2 en tant que déterminant antigénique, il a principalement été montré *in vitro*.

V.8.4. Carbapénèmes :

Il semblerait qu'il existe des réactions entre des protéines et ces molécules aboutissant à la formation de déterminants antigéniques. Cela reste encore à confirmer, tant les études à ce sujet restent rares.

V.8.5. Monobactames :

Déjà énoncée dans la seconde partie, la structure chimique de l'aztreonam (seul représentant de cette famille), est particulière puisque constituée d'un cycle unique. Sa chaîne latérale présente une grande similarité avec celle de la ceftazidime. Une ancienne étude avait d'ailleurs montré que la chaîne acyle était vraisemblablement un composant majeur du déterminant antigénique⁵⁵. Une autre étude a quant à elle montré la présence d'un autre déterminant antigénique affichant un grand taux de réactions croisées avec d'autres BL⁵⁶.

V.8.6. Clavams :

Actuellement seules des études sur les déterminants de l'acide clavulanique ont été menées. La structure chimique particulière de cet inhibiteur de blase rend complexe la compréhension de la formation de ces déterminants.

La réactivité de cet ATB pourrait être en partie expliquée par la tension qui existe au sein de sa structure bicyclique, de l'absence du substituant acylamino en C6 et de la présence en C2 d'une fonction exo-p-hydroxyethylidene.

Du fait d'une administration accrue et qui plus est, chez les plus jeunes, l'on s'attend à voir le nombre d'HS à cette molécule fortement augmenter. Même si des études supplémentaires devront être réalisées dans les années à venir pour mieux comprendre la réactivité de ce clavam, des propositions ont été faites sur la structure possible des déterminants antigéniques ⁴¹. (Figure 29)

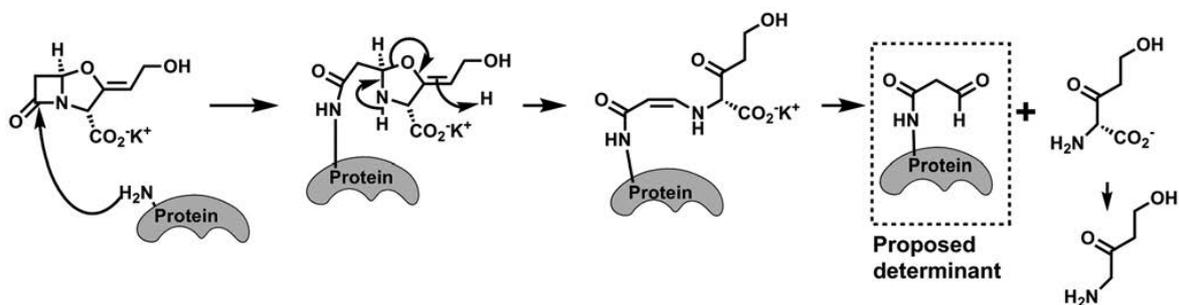


Figure 29 : Proposition de déterminants antigéniques pour l'acide clavulanique ⁴¹

Malgré la mise en évidence des déterminants antigéniques pour les pénicillines et les hypothèses qui concernent ceux des céphalosporines ou encore des clavams, il convient de prendre note qu'ils ne sont pas (plus) utilisés en pratique pour réaliser des tests cutanés.

V.9. Les facteurs de risque de développement d'une HSM :

V.9.1. Facteurs liés à la molécule :

V.9.1.1. Caractéristiques structurales et chimiques de la molécule :

Il semblerait qu'au sein de la grande famille des BL il n'y ait pas de différence majeure en terme d'immunogénicité entre les différentes molécules. D'une façon

générale il convient bien évidemment de prendre conscience que de part leurs structures chimiques différentes, mais aussi en fonction de leur poids moléculaire, les molécules auront plus ou moins de facilité à se lier de façon covalente à des protéines et à devenir des haptènes prêts à interagir avec le système immunitaire.

V.9.1.2. Mode d'administration et dosage :

Il a été suggéré que le fait de procéder à des administrations répétées et intermittentes étaient plus à même de provoquer des sensibilisations par rapport à des administrations ininterrompues. D'autre part des concentrations plus importantes en médicament sont nécessaires pour susciter et provoquer une réponse dépendante des cellules T en comparaison à ce que l'on peut observer lors des réponses IgE dépendantes.

V.9.1.3. Voie d'administration :

L'on sait aujourd'hui que l'utilisation des voies topiques, intramusculaires et intraveineuses pour l'administration de médicaments est plus susceptible de provoquer des réactions indésirables ; l'on serait donc à même de penser que ceci est le cas pour les HSM.

Cela s'explique par la pénétration rapide des molécules dans le tissu cutané et par la grande concentration de molécules injectées dans un court laps de temps pour les deux autres voies.

V.9.2. Facteurs liés aux patients :

V.9.2.1. Age :

La grande majorité des réactions allergiques ont lieu entre l'âge de 20 et 50 ans. Cela s'explique par le fait que la population pédiatrique dispose d'un système immunitaire plus immature, que l'exposition aux molécules est parfois moindre et que les doses utilisées le sont aussi.

Le fait que les patients de plus de 65 ans soient moins touchés alors qu'ils consomment plus de médicaments s'explique sans doute par la dégénérescence progressive de leur système immunitaire avec des lymphocytes moins réactifs face aux allergènes ⁵⁷.

D'autre part les manifestations cliniques des HSM semblent être similaires chez les personnes âgées et le reste de la population ; toutefois les réactions graves sont moins présentes chez les sujets âgés ⁵⁸.

V.9.2.2. Sexe :

Plusieurs études ont mis en évidence que le sexe féminin était plus fréquemment sujet aux HSM. Des études épidémiologiques ont montré que 65 à 70% des personnes souffrant d'HSM étaient des femmes ⁵⁹. Cette différence entre les deux sexes a également été montrée dans le cadre des HS aux pénicillines ⁶⁰. Cependant aucune différence n'existe en terme de mortalité ou de gravité des signes cliniques. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'un plus grand nombre d'antibiotiques sont prescrits et administrés chez ces personnes.

V.9.2.3. Antécédents de réactions allergiques :

Chez un certain nombre de patients, des précédents de réactions allergiques survenues sur des médicaments distincts sembleraient d'ailleurs être à l'origine d'une augmentation du risque de survenue de nouvelles réactions, en particulier en ce qui concerne les réactions dépendantes des IgE.

Cependant le fait d'avoir une histoire clinique d'allergie aux BL dans un passé lointain (supérieur à 15 ans) n'est associé qu'un à très faible risque (0.4%) de réaction lors de la réexposition à une molécule de la famille des BL. ⁶¹

V.9.2.4. Atopie :

La prévalence des manifestations atopiques (rhinite, eczéma...) n'a cessé d'augmenter ces dernières années, mais jusqu'à présent rien ne permettait d'établir que l'atopie était un facteur de risque de survenue d'HSM. De récentes études ont reconsidéré ce point et ont permis de montrer que les maladies dite atopiques étaient dorénavant présentées comme étant un facteur de risque d'HSI aux BL ⁶². Des marqueurs biologiques et des déterminants génétiques d'atopie sont d'ailleurs liés à un sur-risque d'HSI aux BL. ⁶³

Cependant il n'existe pas de certitude sur ce point puisque certains chercheurs maintiennent le fait que l'atopie ne fasse pas partie des facteurs de risque de développement d'HS aux BL. ⁶⁴

V.9.2.5. Maladies concomitantes :

Dans un premier temps il faut savoir que de nombreuses infections virales peuvent provoquer des réactions cutanées voire mimer un certain nombre de symptômes que l'on retrouve dans le cadre d'HS si l'infection virale est concomitante à la prise d'ATB⁶⁵. Ces infections peuvent donc interagir avec les molécules et donc entraîner des éruptions cutanées comme dans le cas du rash à l'ampicilline au cours de la mononucléose infectieuse (EBV⁶⁶). Cela serait dû à l'hyperstimulation des cellules T causée par l'exposition à certains virus. Enfin il a été prouvé, que la réplication du virus 6 de l'herpès pouvait être induite in vitro par l'amoxicilline⁶⁷, montrant une fois de plus les interactions possibles entre certaines infections virales et l'administration de BL. Des rashes ont également été rapportés chez des sujets atteints du VIH après exposition au co-amoxiclav.⁶⁸

V.9.2.6. Génétique :

Même si l'on est encore aux prémices de la recherche de liens entre prédisposition génétique et facteurs de risque de développement de réactions d'HS aux BL il convient cependant de décrire brièvement les résultats de quelques études qui ont déjà été menées.

Le premier point important est de dire que les histoires familiales de réactions aux BL seraient plus applicables aux réactions retardées qu'aux réactions immédiates.

Une ancienne étude italienne, publiée en 1998, avait permis de montrer le lien entre la présence de certains allèles du CMH (HLA-A2, DRw52) et la présence de HSR aux pénicillines⁶⁹.

De même il a été montré qu'un polymorphisme au niveau des gènes codants pour la synthèse des blases serait (faiblement) associé à un risque d'allergie à la pénicilline. Cela pourrait s'expliquer par le fait que cet enzyme joue un rôle important en destructurant la pénicilline en un métabolite (penicilloate) dont il a été montré qu'il possédait un grand rôle dans l'allergénicité de la pénicilline.⁷⁰

D'autres études ont, quant à elles, démontré le lien entre l'expression de signaux de danger émis par un certain nombre de cellules (cellules de l'immunité, cellules lésées) et la survenue d'une réaction non immédiate due à la prise de médicaments ;

en particulier pour les antibiotiques. L'étude en question a comparé les différences nucléotidiques de plusieurs gènes ayant un rôle dans l'émission de signaux de danger dans deux types de population. La première était composée de sujets dépourvus de toute allergie médicamenteuse alors que la seconde était constituée de 200 personnes ayant une allergie aux antibiotiques prouvée ou hautement probable. Par cette comparaison il a été montré que certains allèles mineurs des gènes CD40-1C > T et CD40L-3458A > G étaient fortement associés à un risque accru de développement de réactions d'hypersensibilités aux antibiotiques ⁷¹.

Au vu de ces études on peut donc globalement dire que le rôle des prédispositions génétiques serait donc relativement faible⁷². Il conviendra toutefois de suivre la parution d'études plus récentes à ce sujet afin de conclure sur ce point.

V.10. Les réactions croisées :

Par définition une réaction croisée entre deux substances est « l'interaction d'un antigène avec un anticorps, initialement formé suite à un contact avec un autre antigène avec lequel le premier antigène partage le même déterminant antigénique ou en partage de nombreuses caractéristiques. » ⁷³

Les chiffres cités dans cette partie sont tirés d'études récentes. Ils permettent d'avoir une idée sur les risques d'HS qui font suite aux administrations de certaines molécules. Le plus souvent ils diffèrent entre chaque étude du fait des différents protocoles réalisés et des échantillons testés. Les résultats de ces études sont en permanence réévalués au fil des parutions scientifiques. Cette partie a été rédigée de telle façon à mettre en avant les risques de réactivité entre les principaux groupes de BL (pénicillines et céphalosporines) pour les réactions d'HSI et d'HSR.

Avant de décrire, pour chaque classe, les risques de réaction croisée il convient de rappeler que ces phénomènes ne sont pas bilatéraux.

V.10.1. Entre pénicillines :

L'amoxicilline est, aujourd'hui, la pénicilline et la BL qui est impliquée dans le plus grand nombre de sensibilisation puisqu'elle figure parmi les BL les plus prescrites. Il n'y a pas de chiffre précis concernant le taux de réactivité croisée entre chaque pénicilline, mais au regard de leur grande similarité structurale, il est assez évident que le risque de réaction croisée est fortement élevé. De manière générale, quand une HS à une pénicilline est démontrée au cours d'un bilan allergologique, les autres pénicillines sont proscrites.

V.10.2. Entre céphalosporines :

Il est tout d'abord important de mentionner que le taux de réaction aux céphalosporines est de l'ordre de 1% à 3 % dans la population générale ⁷⁴. D'autres études indiquent quant à elles que ce taux avoisine de près de dix fois moins celui des pénicillines ⁷⁵

La compréhension des mécanismes de réaction croisée au sein de ce groupe apparaît comme étant plus difficile à appréhender. Cela s'explique par les réactions de dégradation des céphalosporines : elles sont définies comme étant complexes et les métabolites obtenus sont deux radicaux R1 et R2 qui peuvent varier.

Cependant il semblerait que l'origine de ces réactions croisées reste identique à ce qui est déjà connu pour les pénicillines, c'est à dire une ressemblance chimique entre les molécules.

Le noyau bêta-lactame est indéniablement un épitope important. Toutefois le risque de réaction croisée est élevé lorsque les chaînes latérales ont de grandes ressemblances. Deux tableaux récapitulatifs situés ci-dessous (Tableau 2 ;Tableau 3) permettent de référencer les similitudes et/ou ressemblances entre les différentes céphalosporines.

	Cefaclor	Cefadroxil	Cefalexin	Cefixime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Cefradine	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime
(a)										
Cefaclor		Similar	Same	Δ	Δ	Δ	Same	Δ	Δ	Δ
Cefadroxil	Similar		Similar	Δ	Δ	Δ	Similar	Δ	Δ	Δ
Cefalexin	Same	Similar		Δ	Δ	Δ	Same	Δ	Δ	Δ
Cefixime	Δ	Δ	Δ		Similar	Similar	Δ	Similar	Similar	Δ
Cefotaxime	Δ	Δ	Δ	Similar		Same	Δ	Similar	Same	Δ
Cefpodoxime	Δ	Δ	Δ	Similar	Same		Δ	Similar	Same	Δ
Cefradine	Same	Similar	Same	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
Ceftazidime	Δ	Δ	Δ	Similar	Similar	Similar	Δ		Similar	Δ
Ceftriaxone	Δ	Δ	Δ	Similar	Same	Same	Δ	Similar		Δ
Cefuroxime	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	
			Penicillin G		Ampicillin		Amoxicillin		Aztreonam	
(b)										
Cefaclor			Similar		Same		Similar			Δ
Cefadroxil			Similar		Similar		Same			Δ
Cefalexin			Similar		Same		Similar			Δ
Cefixime			Δ		Δ		Δ			Similar
Cefotaxime			Δ		Δ		Δ			Similar
Cefpodoxime			Δ		Δ		Δ			Similar
Cefradine			Similar		Same		Similar			Δ
Ceftazidime			Δ		Δ		Δ			Same
Ceftriaxone			Δ		Δ		Δ			Similar
Cefuroxime			Δ		Δ		Δ			Δ

Tableau 2 : (a) tableau récapitulatif indiquant les homologies de chaînes latérales (en C7) parmi les différentes céphalosporines / (b) tableau récapitulatif indiquant les homologies de chaînes latérales entre les céphalosporines (C7) et les pénicillines (C6). (same : identique, similar : similaire, Δ : différent)

	Cefaclor	Cefadroxil	Cefalexin	Cefixime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Cefradine	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime
(a)										
Cefaclor		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
Cefadroxil	Δ		Same	Δ	Δ	Δ	Same	Δ	Δ	Δ
Cefalexin	Δ	Same		Δ	Δ	Δ	Same	Δ	Δ	Δ
Cefixime	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
Cefotaxime	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Similar
Cefpodoxime	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ
Cefradine	Δ	Same	Same	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
Ceftazidime	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ
Ceftriaxone	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ
Cefuroxime	Δ	Δ	Δ	Δ	Similar	Δ	Δ	Δ	Δ	
			Penicillin G		Ampicillin		Amoxicillin		Aztreonam	
(b)										
Cefaclor			Δ		Δ		Δ			n/a
Cefadroxil			Δ		Δ		Δ			n/a
Cefalexin			Δ		Δ		Δ			n/a
Cefixime			Δ		Δ		Δ			n/a
Cefotaxime			Δ		Δ		Δ			n/a
Cefpodoxime			Δ		Δ		Δ			n/a
Cefradine			Δ		Δ		Δ			n/a
Ceftazidime			Δ		Δ		Δ			n/a
Ceftriaxone			Δ		Δ		Δ			n/a
Cefuroxime			Δ		Δ		Δ			n/a
Penicillin					Same		Same			n/a
Ampicillin			Same				Same			n/a
Amoxicillin			Same		Same					n/a

Tableau 3 : (a) tableau récapitulatif indiquant les homologies de chaînes latérales (en C3) parmi les différentes céphalosporines / (b) tableau récapitulatif indiquant les homologies de chaînes latérales entre les céphalosporines (C3) et les pénicillines (C3) . (same : identique, similar : similaire comme l'acétyloxy méthyle du cefotaxime et l'aminocarbonyl-oxy méthyle du cefuroxime, Δ : différent)

On peut citer l'exemple de la ceftriaxone, cefotaxime, cefepime ,qui partagent la même chaîne latérale, et cefuroxime et ceftazidime^{76 77}. Néanmoins des cas de réaction croisée sont apparus lorsque des différences structurales existaient entre ces molécules.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que les anticorps sont dirigés contre la structure commune partagée par l'ensemble de ces céphalosporines.

Le risque de réaction croisée demeure cependant relativement faible entre les différentes classes de céphalosporines.²⁹

V.10.3. Entre pénicillines et céphalosporines :

Il a longtemps été admis, au regard des résultats d'études parues dans les années 60 et 70 que le pourcentage de réaction croisée entre ces deux groupes de BL avoisinait les 10%^{78 79}. Ce taux serait dorénavant à nuancer au regard des récentes études ; la réactivité entre ces deux principaux sous groupes de BL ne serait que de quelques pourcents.

Les patients chez qui une HSI aux céphalosporines a été diagnostiquée peuvent présenter trois types de réponse :

- Soit ils réagissent aux déterminants des céphalosporines et également à ceux des pénicillines, ce qui conduit à des manifestations cliniques suite à la prise de pénicilline.
- Soit ils réagissent uniquement aux déterminants des céphalosporines et donc tolèrent la benzylpénicilline.
- Soit ils développent une réponse spécifique à une céphalosporine particulière

Une grande partie des réactions d'HS aux BL (immédiates et non immédiates) découlent de l'existence d'une réactivité spécifiques vis à vis des chaînes latérales et non du cycle bêta-lactame ou encore des noyaux thiazolidique ou dihydrothiazidique.^{80 29}

Le risque de réaction croisée varie donc bien évidemment en fonction de la génération de céphalosporine utilisée. Il est apparu que le risque était augmenté entre des pénicillines et des céphalosporines de première génération comparativement aux autres sous groupes de céphalosporines, cela étant directement liée aux similitudes des chaînes latérales. Des études ont en donc déduit que l'utilisation de la seconde ou troisième génération de céphalosporine chez des patients sujets à une HS à la pénicilline était considérée comme sûre⁸¹.

Cette « théorie de la chaîne latérale » est soutenue par un grand nombre de scientifiques. C'est à dire que des similarités au niveau de la chaîne latérale R1 entre plusieurs molécules pourraient être à l'origine de réactions croisées entre ces mêmes molécules⁸²; l'acide 2-amino-2-phénylacétique retrouvé au sein de la structure de l'ampicilline est également retrouvé au niveau des première et seconde générations de céphalosporines (cephalexine, cefaclor) mais absent dans les générations plus récentes. De la même manière l'acide acétique 2-amino-2-4-hydrophényle est présent dans l'amoxicilline mais aussi au niveau de la céfadroxil ; par contre il n'est pas retrouvé chez les autres céphalosporines⁸³.

De ce fait, de nombreuses réactions croisées peuvent donc avoir lieu entre les céphalosporines de première génération et les pénicillines A. Ce risque a été quantifié par la mise en évidence de l'augmentation d'un facteur 3 en ce qui concerne le risque d'obtenir des tests cutanés positifs aux pénicillines (55,5% contre 18,7%).⁸⁴

Lorsqu'on s'intéresse au taux de réaction croisée entre ces deux groupes d'ATB lorsque les cellules T sont impliquées, un taux de 20% de réaction croisée a été mentionné dans une parution récente entre les aminopénicillines et les aminocéphalosporines (cephalexine, cefaclor, céfadroxil). Le taux de réaction croisée entre l'amoxicilline et le céfadroxil atteindrait même près de 38%. Au contraire il semblerait que l'utilisation de cefuroxime ou de ceftriaxone ne pose pas de problème⁸⁵. Une autre étude quantifiait ce risque à un taux de 1,1% pour les C3G et de 10,9% pour les C1G⁸⁶.

Ces nombreuses recherches ont donc permis à certains chercheurs de tenter de mettre au point une « nouvelle » classification des céphalosporines en fonction de leurs risques de réactions croisées⁸⁷. Or, dernièrement, une autre étude a montré que cette classification était loin d'être idéale dans de nombreux cas, permettant ainsi de montrer une fois de plus toute la difficulté pour trouver des alternatives thérapeutiques au sein d'une même classe médicamenteuse.

V.10.4. Aztréonam - pénicillines / céphalosporines :

L'aztréonam est une molécule présentant une moindre immunogénicité comparativement aux pénicillines et céphalosporines.

Le taux de réaction croisée entre l'aztreonam (seul représentant des monobactames commercialisé) et les pénicillines a longtemps été surestimé du fait du faible nombre d'études réalisées. Les seuls résultats disponibles étaient issus d'extrapolations d'études ayant de très faibles échantillons, ce qui ne permettait pas d'établir de conclusion précise concernant le risque de réactivité entre ces deux groupes d'ATB. Les études et tests cliniques actuels réalisés ne mettent pas en évidence une réactivité croisée entre ces deux sous groupes.

Des cas cliniques montrant une réactivité croisée avec la ceftazidime ont été publiés ; molécule avec qui il partage une chaîne latérale identique. Cependant tous les patients allergiques à la ceftazidime ne vont pas réagir à l'aztréonam et vice versa, mais cette céphalosporine est la seule pour qui cette notion de réaction croisée a été montrée avec ce monobactame.

En ce qui concerne le risque de réaction croisée entre les pénicillines et l'aztreonam chez les patients présentant une HS dépendante des cellules T, il a été également montré que ce risque était très faible.⁸⁸

V.10.5. Carbapénèmes - pénicillines / céphalosporines :

L'incidence des HS aux méropénèm et imipénèm dans la population générale a été estimée entre 0.3 et 2.3% avec des réactions de type rash, prurit, urticaire⁸⁹. D'autres études estiment quant à elles le risque de réaction croisée entre 9.2% et 11%, alors même que le taux de réaction suite à la prise de carbapénèmes seuls s'élèverait entre 2.7 et 3.9%. Ces derniers chiffres restent à nuancer par le fait que lors de ces études aucun test cutané n'a été réalisé^{90 91}.

Entre imipénèm et pénicillines le taux de réaction croisée est estimé à 0.9%⁹², alors qu'il y a encore quelques années on pensait que le taux de réaction croisée était nettement supérieur donc il semblerait que l'administration d'imipénèm chez des patients présentant des réactions d'HS aux pénicillines soit à reconsidérer.

Au niveau des implications cliniques on peut donc dire que l'usage de carbapénèmes sera vraisemblablement toléré chez un patient ayant une HS aux pénicillines dépendante des IgE. Dans le cas où l'utilisation de ces BL sera nécessaire, il conviendra de réaliser préalablement des tests allergologiques afin de s'assurer de la bonne tolérance de ces médicaments⁹³. Ce taux très bas de réactivité croisée (autour de 1%)⁹² entre pénicillines et carbapénèmes est d'ailleurs similaire à celui que l'on retrouve entre les céphalosporines et les carbapénèmes.⁸⁴

Concernant le risque de réactivité croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes dans le cadre des réactions retardées, une étude récente a établi qu'il n'y avait pas de risque de réactivité croisée et que les sujets présentant des HSR aux pénicillines tolèrent donc les molécules de la famille des carbapénèmes. Ces résultats se doivent d'être confirmés par d'autres études et des précautions (réalisation de prick test ...) seront prises chez les patients ayant présenté des réactions retardées sévères et chez qui des carbapénèmes doivent être administrés.⁹⁴

Concernant le risque de réaction croisée avec les céphalosporines lors des HSR, peu d'études sont disponibles, seul quelques cas sont à évoquer comme celui d'un patient ayant réagi à la ceftriaxone et au meropénèm.⁹⁵

Il apparaît donc que les risques de réactivité croisée entre les pénicillines et l'aztréonam⁹⁶ d'une part et avec les carbapénèmes d'autre part semblent relativement faibles, ou tout du moins largement inférieurs à ce qui a été présenté il y a encore quelques années. Cela vient sans doute du fait que les anticorps anti pénicillines reconnaissent une partie spécifique de la chaîne latérale de la molécule, un déterminant particulier, et non pas le noyau bêta-lactame commun à ces trois groupes d'ATB.

V.10.6. Le cas de l'association avec des inhibiteurs de blases :

L'exemple le plus documenté actuellement est celui de l'association amoxicilline + acide clavulanique. L'augmentation des prescriptions de cette association a conduit à une augmentation des taux d'HS⁹⁷. L'acide clavulanique a dans un premier temps été considéré comme dépourvu d'immunogénicité. Dorénavant il est admis qu'il peut provoquer des réactions d'HS. La présence d'une réaction d'HS suite à la prise de cette association est soit due à une réactivité vis à vis de la pénicilline soit à l'acide

clavulanique. La possibilité selon laquelle un patient pourrait réagir aux deux est envisageable mais n'a jamais été montrée ; elle fera sans doute l'objet de recherches ultérieures.⁹⁸

D'autre part il n'existe pas de réaction croisée entre l'acide clavulanique et les pénicillines, ce qui n'est pas surprenant puisque leur structure, mis à part le noyau bêta-lactame, ne présente pas de similarités. La notion de réactivité entre inhibiteurs de blases reste à ce jour une question de spéculation et rien ne tend à prouver que cela existe.

Le fait de présenter une réponse sélective à l'acide clavulanique n'est pas modifié par l'exposition aux déterminants antigéniques des pénicillines, les patients présentant une allergie à cette molécule pourront donc se voir administrer de manière sûre des molécules de la famille des pénicillines.⁹⁸

Concernant les autres inhibiteurs de blases, peu de parutions ont été publiées jusqu'à ce jour.

V.10.7. Le cas de l'hypersensibilité multiple aux médicaments (MDH):

Ce cas diffère des cas de réactions croisées (en lien avec des similarités structurales), mais aussi des cas d'exacerbation de réaction allergique lors d'un changement de traitement par des nouveaux médicaments, et enfin du syndrome d'intolérance aux médicaments (intolérance à plus de trois médicaments, sans que cela soit prouvé après évaluation, et le plus souvent faisant suite à une anxiété de la part du patient)⁹⁹. Ce MDH présente donc le fait d'avoir des réactions d'HS à plusieurs médicaments sans pour autant que des liens en terme « d'allergenicité » soit établi entre ceux ci.

Cette MDH est retrouvée chez 1 à 10% des HSM documentées et correspond sur le plan clinique à des manifestations modérées à sévères . L'activation des cellules T par divers composés a clairement été établi dans cette MDH¹⁰⁰. Aucune différence, que cela soit en terme de quantité ou par l'expression de leur fonction T-régulatrice n'a été mise en évidence dans cette population cellulaire présente chez les patients souffrant de MDH¹⁰¹ . Il semblerait que l'activation cellulaire présente au cours de ce MDH se fasse via l'hypothèse du « p-i concept » or cette hypothèse étant peu

probable pour expliquer les HSM aux BL, il semblerait donc que ce MDH ne touche pas ou peu les BL.

Toutefois il convient de prendre conscience de son existence, à la fois pour mieux appréhender la démarche diagnostique mais aussi pour se rendre compte de la grande hétérogénéité des HSM.

V.11. Les HS aux BL chez les enfants :

Il paraissait important de détailler brièvement le cas des HS aux BL dans la population pédiatrique afin de mettre en évidence les similitudes et différences qui peuvent exister avec les cas d'HS retrouvés chez les adultes.

Il semblerait qu'elles soient moins fréquentes chez les enfants en comparaison avec la population adulte¹⁰². Les données disponibles font état d'une prévalence des réactions rapportées située entre 1.7% et 5.2%^{103 104}. Les BL les plus fréquemment responsables de ces réactions sont l'amoxicilline (1.4%), les autres pénicillines (1.2%) puis les céphalosporines (0.7%). Dans la majorité des cas il s'agit de réactions retardées, de faible intensité voire modérées et survenant le plus souvent chez l'enfant âgé de moins de 4 ans^{105 106}. Aucun facteur de prédisposition n'est, à l'heure actuelle, mis en cause dans la survenue de ce type d'EI. Comme cela est déjà le cas chez les adultes, seul une minorité d'enfants (estimée entre 7 et 16%) sont diagnostiqués allergiques à la molécule suspectée une fois les investigations réalisées ; une grande partie de ces réactions sont dues à des infections virales¹⁰⁷ et la probabilité de faire réellement face à une HSM aux BL augmente quand la réaction est immédiate et/ou sévère¹⁰⁸. Au niveau clinique on retrouve principalement des rashes maculopapuleux et des urticaires. Le SJS et la « serum sickness like » (maladie sérique) et les érythèmes multiformes sont le plus souvent dus également à des infections virales.

V.11.1. Les Tests :

Les tests cutanés sont bien évidemment en première ligne de la démarche diagnostique et font suite à l'anamnèse. Lorsque les réactions sont retardées les valeurs diagnostiques des tests cutanés sont diminuées^{108 109}. Les IDR sont assez déplaisantes chez les enfants et donc par conséquent, plus difficile à réaliser.

V.11.1.1. IgE spécifiques :

Il n'y a pas actuellement suffisamment d'études ou de données pour parfaitement définir le rôle des IgE spécifiques chez l'enfant présentant une réaction immédiate aux BL. Toutefois il est bien entendu établi que la mesure de leur taux n'est pas indiquée lors des HSR car ce type d'immunoglobuline n'est pas lié à la physiopathologie de ces réactions.

V.11.1.2. TPO :

Il demeure, comme dans la population adulte, un « gold standard » dans le cadre de la recherche diagnostique d'HS aux BL. Chez l'enfant il représente le meilleur outil diagnostique pour les rashes cutanés bénins ¹⁰⁸. Si on retire les enfants ayant présenté une anaphylaxie dans leur histoire clinique, il serait intéressant de réaliser ce test chez tous ceux qui ont développé un rash suite à l'administration de BL, après anamnèse et tests cutanés si nécessaire.

Des études ont montré une augmentation de la probabilité d'obtenir des tests positifs lorsque le test était poursuivi sur une durée de cinq jours à la dose thérapeutique classique ; ces chercheurs ont donc suggéré de réaliser ce protocole (et de le terminer chez soi) lorsque l'enfant présentait une réaction non immédiate, faible à modérée ¹⁰⁸. Si tel est le cas il convient néanmoins d'administrer la première dose à l'hôpital, et d'effectuer cette prise médicamenteuse sous une surveillance pendant au moins deux heures. ¹⁰⁷

V.11.2. Réactions croisées et resensibilisation :

Il semblerait que le risque de réaction croisée chez les enfants présentant une réaction de type immédiate soit plus élevée dans cette population alors que le risque de réactivité croisée chez ceux présentant des réactions retardées reste rare ¹⁰⁸.

Le risque de resensibilisation semble faible. D'autre part il n'y a pas d'intérêt à répéter les tests cutanés avant chaque nouveau traitement antibiotique ^{102 110}.

V.11.3. Recommandations :

- En cas de HSR, il conviendrait de réaliser un TP prolongé ; toute récurrence durant le test viendrait contre indiquer la molécule mise en cause.
- En cas d'HSI, des tests cutanés seront réalisés ; s'ils sont négatifs il conviendra d'entreprendre un TP au sein d'une unité spécialisée d'un hôpital.
- Les tests ne seront pas menés si les enfants présentent des atteintes cutanées sévères (SJS, AGEP, TEN, DRESS ...) suite à la prise d'une BL. Cependant des tests pourront être réalisés sur les autres BL afin de connaître les molécules utilisables sans risque chez ces enfants.

VI. Les outils d'aide au diagnostic :

VI.1. Avant propos:

Seule une petite proportion des hypersensibilités médicamenteuses ont une origine immunologique et doivent entraîner un arrêt de prescription des molécules incriminées. De nombreux diagnostics ne sont portés que sur l'histoire clinique du patient, sans qu'aucun test cutané ne soit réalisé.

D'autre part il est important de signaler qu'il y a une grande hétérogénéité clinique des réactions d'hypersensibilités, et que celles ci peuvent aisément se confondre avec, par exemple, des réactions d'origine infectieuse (en particulier chez les enfants). Un bilan allergologique complet (anamnèse, tests cutanés, test de réintroduction par voie orale...) va donc permettre d'éviter d'éventuelles réactions sévères en cas de réadministration si la personne est effectivement allergique à une des molécules du groupe des BL.

A l'inverse un excès de prudence qui serait basé sur un diagnostic incomplet (uniquement au regard de l'histoire clinique par exemple) serait à l'origine d'une privation de nombreux médicaments et de surcoût dû à l'utilisation d'autres médicaments plus onéreux.

Il a été prouvé que de manière générale une suspicion d'allergie aux pénicillines se traduit à l'hôpital par un allongement de la durée d'hospitalisation ainsi qu'une augmentation de l'utilisation d'ATB dits alternatifs, ce qui peut mener, dans un second temps, au développement d'infections par des germes non anodins.¹¹¹

Classiquement il est préférable d'effectuer un bilan allergologique 4 à 6 semaines après que les symptômes de la réaction initiale se soient complètement estompés¹¹²¹¹³.

De nombreux moyens diagnostiques seront donc détaillés dans cette partie. Le rôle du pharmacien sera également abordé.

Il apparaît important de rappeler auparavant quelques définitions qui permettront de mieux comprendre la place et l'intérêt des tests qui seront développés dans la suite de cette partie.

De même Les notions d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque sont couramment employées pour expliciter les liens entre l'administration de médicaments et la survenue d'HS. L'imputabilité intrinsèque met en évidence le lien de cause à effet entre la prise du médicament et l'effet indésirable alors que l'imputabilité extrinsèque est basée sur la recherche des cas similaires dans la littérature scientifique.¹¹⁴

VI.2. Anamnèse :

Elle constitue véritablement la première étape de la démarche diagnostique. Elle va permettre d'établir un rapide historique du patient, ses principales pathologies mais surtout elle va donner de nombreuses informations sur les conditions de survenue des réactions d'HS. Elle dresse un portrait de l'histoire de la maladie. Le praticien va être amené à poser diverses questions lors de la consultation. Il va demander quel antibiotique a été administré, la date de survenue de la réaction, le délai entre la prise du médicament et le début de la réaction, les caractéristiques de la réaction et si ce médicament a depuis été réintroduit...

Il va aussi porter son attention sur la voie d'administration du médicament lors de l'épisode supposé d'HSM. Cette précision est importante puisque l'on sait que les réactions de type immédiate se présentent de manière plus fréquente mais surtout plus rapide lorsqu'une administration par voie intraveineuse est effectuée (par rapport à la voie orale par exemple). Cette information permettra également au praticien de réutiliser la même voie d'administration si un test de provocation est nécessaire, afin de reproduire exactement les mêmes conditions que lors de la réaction initiale.

Enfin le médecin pratiquant l'anamnèse devra se pencher sur les médicaments voire même sur les aliments qui auraient été pris en même temps que la molécule susceptible d'être à l'origine de la réaction puisque certains médicaments (principalement de la classe des AINS) sont fréquemment responsables de réactions entraînant des signes cliniques proches de ceux que l'on retrouve lors des hypersensibilités aux BL.

Par ailleurs, peu d'importance sera portée sur un éventuel historique familial de réaction aux BL puisque le caractère héréditaire de ces réactions n'est pas actuellement démontré.

De nombreux questionnaires « types » ont été proposés afin de mener au mieux cette anamnèse. Parmi ceux ci, un émane de l'EAACI (european academy of allergy and clinical immunology). (Figure 30)

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR :

Nom : Centre : Date :

PATIENT :

Nom : Date de naissance : Age :ans Poids :kg
 Profession : Origine ethnique: Sexe : M F Taille :cm

PLAINTES ACTUELLES :

Prise ant. **REACTION MEDICAMENTEUSE : 1: par rapport au 1er jour 2: par rapport à dernière prise** 1 2

- 1- Date de la réaction: Chronologie:
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-
- 6-

SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

- Angioœdème --> localisation :
- Conjonctivite
- Eczéma de contact Cause topique Cause hématogène
- Exanthème maculeux
- Exanthème maculopapuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Prurit isolé
- Purpura --> Taux des plaquettes:.....
 - palpable hémorragique±nécrotique
 - Atteinte viscérale
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
- Urticaire
- Vascularite urticarienne
- Autres (préciser morphologie et localisation) :

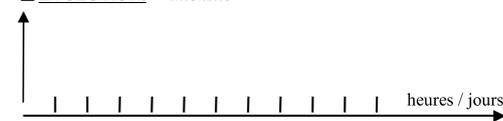
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....

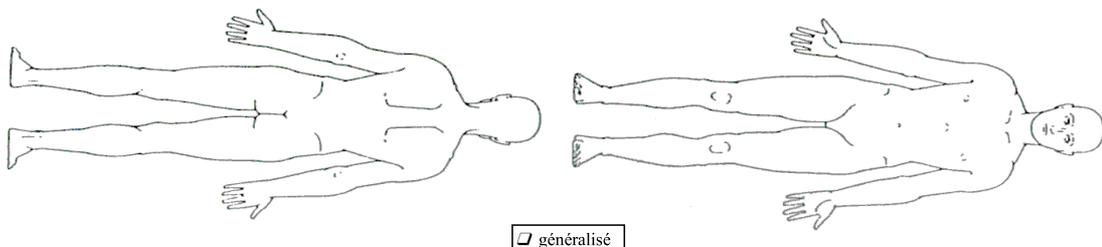
FACTEURS FAVORISANTS:

- Infections virales : grippale Autres
- Fièvre.....
- Photosensibilité (lésions photodistribuées) ? Non Oui Ne sait pas
- Stress
- Exercice
- Autres (préciser) :

EVOLUTION: Intensité



LOCALISATION DES LESIONS ET EVOLUTION (↑ ↓, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)



SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

- Diarrhée
- Douleurs gastro-intestinales
- Nausée, vomissements
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

- Dyspnée --> DEP ou VEMS :
- Dysphonie
- Rhinite:
 - Rhinorrhée
 - Eternuements
 - Obstruction nasale
- Sifflements / Bronchospasme
- Toux
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES ASSOCIES:

- Arthralgie/Myalgie --> Localisation/s :
- Douleur/Brûlure --> Localisation/s :
- Fièvre :°C
- Lymphadénopathie --> Localisation/s :

- Oedème: --> Localisation/s:
- Perte de connaissance
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES:

- Arythmie
- Collapsus
- Hypotension --> Pression artérielle:mmHg
- Tachycardie --> Pouls:/min
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES PSYCHIQUES:

- Angoisse / Réactions de panique
- Hyperventilation
- Malaise
- Sueurs
- Vertige
- Autre (préciser) :

IMPLICATION D'AUTRES ORGANES:

(ex. neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, cytopénie, hépatite...)

-
-
-
-

MEDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLEME :

.....

.....

.....

MEDICAMENTS SUSPECTES:

Nom générique du médicament ± additifs / Indication:	Dose quotidienne / Voie Durée du traitement :	Intervalle prise/ réaction	Prise antérieure de ce(s) médicament(s):
1.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
2.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
3.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
4.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
5.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
6.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:

- Traitement de l'épisode aigu : Pas de traitement Consultation urgente Hospitalisation

- Arrêt des médicaments suspectés N° #
- Antihistaminiques locaux oraux systémiques; --> préciser :
- Corticostéroïdes locaux oraux systémiques; --> préciser :
- Bronchodilatateurs locaux systémique; --> préciser :
- Traitement de choc adrénaline remplissage vasculaire autres :
- Réduction simple de dose de :
- Changement de médicaments pour : type/nom : tolérance :
- Autre (préciser) :

MEDICAMENTS EN COURS:

- Antihistaminiques:
- β-Bloquants:
- Autres médicaments:
-
-

HISTOIRE PERSONNELLE :

1) Y A T'IL EU DES SYMPTOMES SIMILAIRES OBSERVES SANS PRISE DU MEDICAMENT INCRIMINE ? : Oui Non Ne sait pas

.....
.....

2) ANTECEDENTS :

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Asthme | <input type="checkbox"/> Autoimmunité (Goujerot, Lupus, etc) | <input type="checkbox"/> Urticaria pigmentosa / mastocytose |
| <input type="checkbox"/> Polypose naso-sinusienne | <input type="checkbox"/> Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...) | <input type="checkbox"/> Urticaire chronique |
| <input type="checkbox"/> Mucoviscidose | <input type="checkbox"/> Chirurgie du disque intervertébral | <input type="checkbox"/> HIV positif |
| <input type="checkbox"/> Diabète | <input type="checkbox"/> Foie : | <input type="checkbox"/> Rein : |
| <input type="checkbox"/> Autre/Préciser : | | |

.....
.....
.....

3) MALADIES ALLERGIQUES: (ex. pollinose, dermatite atopique, allergie alimentaire, allergie aux venins d'hyménoptères, allergie au latex, etc.)

.....
.....

4) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE PRECEDENTES CHIRURGIES (préciser le nombre, avec/sans réaction):

- Dentaires: Pas de réaction
 Anesthésies loco-régionales: Pas de réaction
 Anesthésies générales: Pas de réaction

.....
.....

5) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS (oui/non): Polio Tétanos

Rubéole Rougeole Hépatite B Diphtérie Autres:

HISTOIRE FAMILIALE :

Allergies / Allergies médicamenteuses :

.....

Figure 30 : Proposition de questionnaire sur les allergies médicamenteuses ¹¹⁵

Toutefois il est primordial de comprendre qu'un diagnostic posé uniquement sur l'histoire de la maladie mènera certainement à un risque de sur-diagnostic, c'est à dire à une surestimation du nombre d'hypersensibilité médicamenteuse ; d'où la nécessité de compléter l'anamnèse par des tests (cutanés, biologiques...).

Les tests à visée diagnostique se divisent en plusieurs groupes :

- les tests cutanés (prick test, intradermo-réaction : IDR, Patch test)
- les tests biologiques
- les tests de provocation

Chaque test aura évidemment un but diagnostique bien précis. Certains serviront à mettre en évidence une HSI (prick test), d'autres serviront à démontrer une HSR (patch test) alors que les tests de provocation permettront de remettre le patient dans les conditions réelles de survenue de l'HS.

Il faut cependant rappeler l'importance d'arrêter avant toute réalisation des tests tout médicament ayant une visée anti « allergique », ce qui amènerait à de nombreux faux négatifs (anti histaminique, corticoïdes...). L'usage des Bêta-bloquants sera également à proscrire puisqu'ils annihileraient les effets bénéfiques de l'adrénaline en cas de réaction sévère au cours de la réalisation d'un test.

VI.3. Les tests cutanés :

VI.3.1. Prick test :

Les tests cutanés restent le meilleur moyen pour tester une sensibilisation aux BL puisqu'ils permettent de reproduire à faible échelle les étapes de certaines HS. Ce sont les tests recommandés en première ligne en cas de réactions HSI. Leur réalisation possède de nombreux avantages, ils sont simples à utiliser, rapides, de faible coût et disposent d'une grande spécificité.

VI.3.1.1. Réalisation :

Ils sont couramment réalisés au niveau de la face antérieure de l'avant bras. Une goutte de solution standardisée est déposée puis une aiguille hypodermique est passée à travers cette goutte. Une distance de 2 à 3 cm est recommandée entre chaque test ¹¹⁶. Deux solutions témoins sont utilisées afin de mener à bien ce test et de pouvoir interpréter convenablement les résultats :

- un témoin négatif : du sérum physiologique
- un témoin positif : de l'histamine à 10 mg/ml¹¹⁷

Une réponse négative au témoin positif signifierait que le patient a pris des anti-histaminiques récemment et donc que le test risque d'être faussé.

La lecture s'effectue à 20 minutes. Le praticien va donc mesurer les diamètres des différentes papules de réaction mais aussi les diamètres des érythèmes. Une papule ayant un diamètre égal ou supérieur à celle du témoin négatif + 3mm est considérée comme étant positive. Des praticiens considèrent également que pour qu'un prick test soit positif, il faut également que le diamètre de la papule mesure la moitié du diamètre de celle du témoin à l'histamine.¹¹⁶¹¹⁷

Le tableau ci-dessous (Tableau 4) énumère de façon indicative les concentrations utilisables pour la réalisation de chaque test cutané pour les différentes BL.

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzylopenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

Tableau 4 : Concentrations non-irritantes en vue de la réalisation des tests cutanés (SPT: skin prick test, IDT: intradermal test, PT: patch test)¹¹⁸

Toutefois, en ce qui concerne certaines céphalosporines (cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, cefazidime, ceftazoline, cephalexine, cefaclor et cefatrizine, mais pas cefepime) des études ont montré qu'il serait possible d'utiliser des concentrations supérieures à 20mg/ml sans que cela soit irritant alors qu'il y aurait sans doute une augmentation de la sensibilité sans diminution de la spécificité^{119 120}.

Il semblerait que l'amoxicilline ait remplacé la pénicilline polylysine et le MDM en tant que principal déterminant des allergies aux pénicillines⁵³

Pour une sensibilité optimale il est donc recommandé de réaliser des prick tests et des IDR avec :

- Une pénicilline de chaque classe
- La pénicilline suspectée
- Une céphalosporine (ceftriaxone)

Lorsque le médicament incriminé est une combinaison de plusieurs molécules, le praticien se devra de tester la molécule originale mais aussi l'ensemble des composants de la combinaison d'ATB.

Dans le cadre de la recherche diagnostique des HS aux céphalosporines, il sera conseillé d'utiliser :

- La céphalosporine suspectée
- Les BL possédant des similarités au niveau de la chaîne latérale avec le médicament incriminé

Lorsqu'il s'agit de réactions sévères, il est fortement recommandé de réaliser les prick tests après le test aux IgE

Si ce test est négatif, les IDR seront commencées aux dilutions de 1/1000 ou 1/100. Cette précaution sert à réduire au maximum le risque de réaction systémique.

Certaines études ont mis en évidence le risque de réaction systémique suite à la pratique de test cutané. Ce risque a été mesuré à un taux de 1.3% dans la population générale des patients testés et chez près de 8.8% chez les patients ayant eu un test cutané positif.¹²¹ Cette étude a donc permis de montrer qu'un historique d'anaphylaxie était un facteur de risque de développer des réactions systémiques.

De nombreux scientifiques jugent dorénavant que les réactifs à base de PPL et de MDM sont peu utiles car ils ne permettent que d'explorer les réactions IgE dépendantes aux pénicillines²⁹. Comme déjà énuméré précédemment, le PPL et le MDM sont donc utilisés en vue de réaliser des protocoles de recherche (afin de mieux comprendre le fonctionnement des HSM) plutôt que d'être destiné à un usage pratique en vue d'une démarche diagnostique.

Les tests cutanés utilisés lorsque la réaction s'apparente à une HSR sont les IDR à lecture tardive et les patchs tests :

Même si leur utilisation peut être discutée pour un grand nombre de médicaments, ils ont été standardisés et sont couramment employés lors d'une recherche d'HSR causée par une BL.¹²²

VI.3.2. Les tests intradermiques (IDR):

Ils ne sont réalisés qu'une fois que la négativité des prick tests a été prouvée. Les IDR sont réalisées à partir d'une forme injectable du médicament mis en cause. Les concentrations qui seront nécessaires à la survenue d'une réaction positive sont 1000 à 30000 fois moindres que celles employées lors des prick tests. Une seringue à tuberculine sert à injecter la solution de médicament. Une papule apparaît alors. Le fait de la cercler avec un crayon va permettre de mesurer l'évolution de la réaction potentielle.¹¹⁶

Une réaction positive (caractérisée par la présence d'une papule oedémateuse et d'un érythème) pourra apparaître au bout de 20 minutes, ce qui sera le signe d'une HSI. Dans certains cas il faudra attendre près de 24h avant de pouvoir observer une réaction cutanée, témoin cette fois ci d'une HSR¹¹⁷. Cela s'explique par le fait que l'allergène, lors d'une IDR, peut atteindre les IgE fixées sur les mastocytes pour déclencher une réaction HSI ou amener l'allergène au contact de cellules dendritiques qui le présenteront aux cellules T, déclenchant dans le second cas une HSR.¹¹⁷

VI.3.3. Patchs tests :

Ils constituent un autre moyen d'exploration des réactions retardées cutanées. L'équipe d'allergologie va procéder à la mise en place de plusieurs petites chambres en aluminium ou en plastique, préalablement fixées sur des plaques adhésives, où sont déposées les molécules à tester. Ces chambres sont laissées au contact de la peau pendant au moins 48h, afin de permettre une bonne diffusion des molécules. Une seconde lecture est également possible à 72h. Ces tests sont disposés dans la partie supérieure du dos des patients, en respectant une certaine distance vis à vis des épines vertébrales. Les lectures s'effectuent 30 min après le retrait complet du matériel.¹¹⁷

La lecture et l'interprétation des résultats se doivent d'être effectuées par un praticien expérimenté puisque il devra veiller à ne pas prendre des réactions d'irritation pour des réactions positives.

Les patchs tests réalisés avec les différentes molécules du groupe des BL possèdent une bonne valeur diagnostique, notamment dans le cadre de réactions non immédiates sévères.

En conclusion :

- La sensibilité des tests cutanés aux BL diffère en fonction des études : elle est à hauteur de 70% lorsqu'il s'agit de réactions immédiates et de 10 à 30% lorsque les réactions ne sont pas immédiates. ¹²³
- La valeur diagnostique des tests cutanés est moins bien validée lorsqu'il s'agit des céphalosporines (par rapport aux pénicillines)
- Quand un test cutané s'avère négatif, un diagnostic ne pourra être porté sans la réalisation d'un test de provocation.
- La réalisation de tests cutanés (prick test, patch test, IDR à lecture immédiate ou retardée) chez des patients ayant rapporté des réactions présumées allergiques aux médicaments permet une augmentation importante du score d'imputabilité d'hypersensibilité aux médicaments ayant été suspectés. Cette notion est également vraie lorsque le score d'imputabilité est initialement élevé ¹²⁴.

VI.4. Les tests biologiques :

Ces tests pourraient s'avérer très avantageux et d'une aide précieuse, surtout chez les patients ayant eu des HS sévères quand les tests cutanés ne sont pas réalisables ou négatifs et chez qui l'usage des TP est contre indiqué.

VI.4.1. Le dosage des IgE spécifiques :

Deux techniques peuvent être employées afin de mesurer les taux d'IgE, la RIA (radioimmunoassay) et la FEIA (fluoroenzymeimmunoassay)

La spécificité des méthodes qui mesurent le taux d'IgE spécifiques est relativement acceptable en ce qui concerne les BL. Toutefois la sensibilité se doit d'être améliorée dans les années à venir afin de permettre une plus large utilisation de ce test. D'autre part cette méthode n'est pas encore utilisable pour toutes les molécules du groupe des BL ; elle l'est pour la benzylpénicilline, la phénoxy méthyle pénicilline,

l'ampicilline, l'amoxicilline et le céfaclor¹²⁵. Enfin la quantité d'IgE spécifique détectée ne reflète pas forcément la sévérité des signes cliniques rencontrés.¹²⁶

Il est conseillé d'utiliser cette méthode afin d'éviter l'usage du test de provocation chez les patients présentant un historique de réaction anaphylactique à une BL mais ayant eu des tests cutanés négatifs.

Les valeurs prédictives et négatives de ce test (en tout cas en ce qui concerne la pénicilline) ne sont pas très bien établies^{127 128}. D'autre par la négativité de ces tests ne permet pas d'exclure la responsabilité des médicaments incriminés alors qu'une positivité se traduit par un argument fort en faveur d'une HS aux BL.²⁶

Mais il apparaît que leur sensibilité est plus faible que les tests cutanés à lecture immédiate. L'une des hypothèses est que la vitesse de disparition des IgE est plus rapide que celle de la négativation des tests cutanés.

VI.4.2. Test d'activation des basophiles (BAT) :

Il est basé sur l'évaluation de la présence des marqueurs CD63 et CD203c (soit l'un, soit l'autre, soit les deux) à la surface des basophiles, par la méthode de cytométrie de flux. D'ailleurs, une étude récente tendrait à montrer que le marqueur CD203c serait un marqueur plus sensible que le CD63 en vue d'un diagnostic d'allergie à l'amoxicilline¹²⁹. Le test s'avère positif lorsque ces marqueurs apparaissent à la surface des basophiles lors de leur incubation avec la molécule incriminée. La cytométrie de flux va permettre l'identification et la quantification des altérations spécifiques des marqueurs présents sur les surfaces membranaires ou à l'intérieur des basophiles.

La spécificité de cette méthode avoisine les 93.3% alors que sa sensibilité se situe autour de 50%¹³⁰¹³¹. De plus amples études seront néanmoins nécessaires afin de mieux caractériser la sensibilité et la spécificité de ce test.

Ce test n'a de sens que lors de l'exploration d'HS de type I.

VI.4.3. Détection in vitro des cellules T spécifiques :

Ce test à été développé afin de rechercher et de détecter les réactions croisées au sein des BL chez les patients présentant des réactions cutanées de type exanthèmes maculopapulaires provoqués par l'amoxicilline¹³². C'est la technique ELISPOT qui est utilisée afin de quantifier la réponse cellulaire. Cette méthode va détecter l'IFN- γ secrété par les lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique. Ce qui est intéressant avec cette méthode c'est que les cellules T spécifiques à l'amoxicilline sont encore détectables des années après la réaction, et ce même après éviction de la molécule mise en cause. Son utilisation sera vraisemblablement accrue dans les années à venir, à condition qu'elle soit validée auprès de grands nombres de patients (allergiques ou non).

VI.4.4. Le test de transformation lymphocytaire :

Ce test est utilisé afin d'évaluer les réactions non immédiates aux BL. Il n'est pas, pour l'instant, utilisé en routine du fait de son manque de spécificité et de sensibilité. Il consiste à mesurer la prolifération des lymphocytes dans une culture cellulaire lorsqu'ils sont exposés à la molécule susceptible d'avoir déclenché la réaction initiale.¹³³

VI.5. Test de provocation :

Il y a un véritable consensus sur le fait que les tests de provocation représentent un « gold standard ». Cela est dû au fait que les tests in vitro ou in vivo ne disposent pas d'une parfaite sensibilité et spécificité. Mais pour les praticiens ils représentent en premier lieu un problème d'ordre éthique puisqu'il s'agit d'administrer un médicament qui est susceptible de provoquer une réaction grave chez le patient. Si cela est possible la voie orale est à privilégier.

Ces tests de provocation ne sont évidemment pas réalisés lorsque les tests cutanés se sont avérés positifs, et ce pour des raisons évidentes de sécurité. On estime en Europe que près d'un tiers des diagnostics d'allergie aux médicaments sont réalisés après réalisation d'un TP ; aux USA ce taux monte à près de la moitié.⁹⁰

Il semblerait que la valeur prédictive négative des tests de provocation soit importante. La connaissance de cette valeur est fondamentale à la fois pour le

patient qui, à la suite d'un épisode supposé ou non d'hypersensibilité aux BL, va éviter la prise d'une molécule de cette famille d'antibiotiques par crainte de déclencher une nouvelle réaction. Elle l'est aussi pour le praticien qui, au regard des résultats des tests de provocation, devra avoir la certitude de pouvoir prescrire une des BL sans mettre en jeu la santé du patient. Une grande étude menée sur près de 400 patients dans différents centres européens a permis, après réalisation d'un test de provocation auprès d'un quart d'entre eux, de montrer que la valeur prédictive négative des tests de provocation est effectivement élevée (94.1%). D'autre part les quelques faux positifs n'ont pas entraîné de complications importantes chez les patients qui les ont subis¹³⁴. Ces très bonnes valeurs prédictives ont d'ailleurs été confirmées par une autre étude qui a montrée que le taux de réactions à 90 jours après réexposition à la pénicilline n'était présent que chez 4.5% des patients¹³⁵. On retrouve également des résultats similaires dans la population pédiatrique.¹³⁶

Les TP restent toutefois chronophages et nécessitent la présence de personnel soignant entraîné à la prise en charge des tests allergologiques. Des mises en garde importantes ont été émises sur le fait qu'un test de provocation négatif ne démontre en rien une bonne tolérance au médicament à l'avenir.

Malgré le fait qu'ils représentent un risque potentiel pour le patient ils demeurent parfois l'unique moyen d'infirmier ou d'exclure une HSI ou HSR (Car les TP représentent également un outil diagnostique important en ce qui concerne les HSR. En cas d'antécédents de réactions cutanées majeures telles que les DRESS ou les SJS, ils sont par contre formellement contre indiqués).

D'autre part il existe un certain nombre de contre-indications à la réalisation de ces TP, notamment quand le patient suit un traitement médicamenteux important et que le bénéfice de ce traitement dépasse le risque d'une éventuelle réaction lors du test de provocation¹³⁷ (asthme, personne sous bêta-bloquant...)

VI.5.1. Impact des tests de provocation :

Des études ont tenté de mesurer l'impact qu'ont les tests de provocation chez les patients qui en ont subis. Il est apparu, au vu des résultats, que ceux ci étaient très satisfaits d'avoir pu les réaliser (95% de taux de satisfaction pour une étude menée sur près de 217 patients dans trois centres européens) et qu'ils étaient d'ailleurs

prêts à les recommander à leurs proches si la possibilité de réaliser un test de provocation leur était présentée. Ces résultats ont aussi bien été observés chez les adultes que chez les enfants. Bien que ces questionnaires aient été donnés à des patients ayant subi ces tests avec différents médicaments, il est cependant important de préciser que les BL représentaient les molécules les plus testées lors de ces tests de provocation.

Enfin les résultats obtenus ont permis de montrer que le niveau de satisfaction ne dépendait pas des résultats des tests puisque seulement un quart des patients avaient eu des résultats positifs. Ayant été mené dans trois pays différents (dont la France) cela montre également que les taux de satisfaction étaient indépendants des pays où les tests avaient été réalisés.¹³⁸

VI.6. Les autres tests :

Des nouveaux tests feront certainement leur apparition dans les années à venir afin de compléter l'arsenal des tests déjà présents aujourd'hui et en vue d'améliorer la prise en charge diagnostique.

On sait aujourd'hui que le rôle des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK dans les réactions cutanées (rash maculopapuleux, toxidermies plus ou moins sévères) dues aux médicaments a clairement été démontré. De ce fait la détection de ces cellules dans le sang pourrait être une aide diagnostique importante. Des chercheurs se sont intéressés à l'expression d'une enzyme, la granzyme B, qui est une enzyme cytotoxique retrouvée dans les granulations intra-cytoplasmiques des lymphocytes CD8 et des cellules NK. Celle ci est sécrétée lors de la réaction d'HS retardée. L'expression de cette enzyme a pu être mesurée par la méthode ELISPOT. L'expression d'un marqueur d'activation de ces deux types cellulaires (CD107a) a pu être effectuée par la technique de cytométrie de flux. Ces mesures ont été réalisées dans deux populations différentes (patients rapportant des toxidermies à certains médicaments versus patients tolérant ces mêmes médicaments). Les résultats ont permis de montrer l'intérêt diagnostique de ces tests de détection de la granzyme B et du marqueur CD107a compte tenu des spécificités et sensibilités satisfaisantes de ces tests.¹³⁹

L'évolution des tests passera également par l'évolution et la modification de certains protocoles. Bien qu'un certain nombre de guides internationaux préconisent l'utilisation d'une seule dose test, d'autres études ont quant à elles montrées que sept jours de traitement de dose thérapeutique de pénicilline était nécessaire dans le cas des patients ayant des tests cutanés négatifs, des taux d'IgE spécifiques aux pénicillines faibles voire nuls mais qui possèdent une histoire clinique évocatrice.

En conclusion la place d'un certain nombre de tests in vitro reste encore à définir même s'ils apportent déjà une aide importante dans la démarche diagnostique des hypersensibilités aux BL. Ils ont un intérêt dans le cadre d'une démarche globale de diagnostic mais ils ont un gros défaut : leurs sensibilité et spécificité varient en fonction des méthodes employées, des protocoles retenus et des médicaments testés. A l'inverse, les tests biologiques semblent être une perspective d'avenir mais leur place actuelle dans la démarche diagnostique des HSM reste cependant limitée.

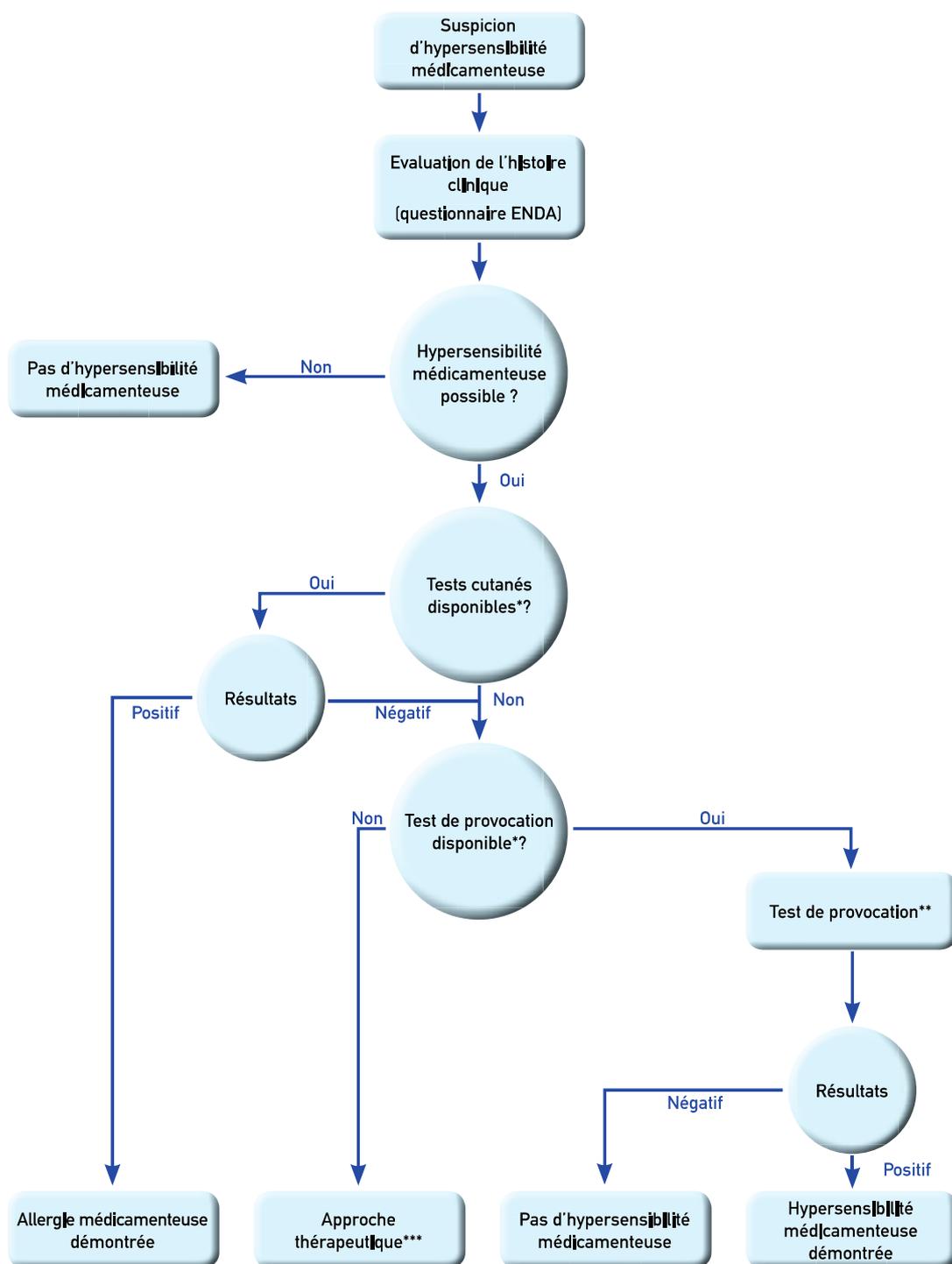
VI.7. « Management des résultats » :

Même si le management des résultats ne concerne pas en premier lieu le pharmacien d'officine, il est néanmoins important de citer quelques prises en charge.

Par exemple, dans le cas d'une histoire d'allergie à la pénicilline et si le patient requiert l'utilisation de céphalosporine, le médecin devra veiller à la réalisation des tests cutanés pour la pénicilline concernée mais aussi pour la céphalosporine qui sera utilisée. D'autre part il est important de prendre note qu'en cas d'allergie confirmée à la pénicilline, la « tolérance » à chaque céphalosporine sera jugée au cas par cas et au besoin. A l'inverse les résultats émanant d'une céphalosporine ne seront pas extrapolables à l'ensemble de la classe.

Si les tests cutanés à la pénicilline et à la céphalosporine sont tous les deux négatifs, le patient devra effectuer un TP à la pénicilline incriminée ; si celui ci est négatif il ne sera donc pas nécessaire d'éviter l'utilisation d'une des BL.

Un algorithme de prise en charge est proposé ci dessous. (Figure 31)



- * Les tests biologiques disponibles à l'heure actuelle dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse ont une faible sensibilité.
- ** En l'absence de contre-indication.
- *** Si aucune alternative n'est possible (e.g., curares, agents chimiothérapeutiques), la réadministration du médicament est autorisée sous stricte surveillance, en prenant en compte soit une prémédication soit une désensibilisation.

Figure 31 : Proposition de démarche diagnostique dans le cadre d'une HSM.³⁰

VI.8. Evolution de la sensibilisation :

Dans le cadre des hypersensibilités immédiates à composante immunologique il a été clairement montré, que cela soit chez l'enfant ou l'adulte, qu'une fois le médicament incriminé arrêté, le patient perdait progressivement sa sensibilisation (cutanée mais aussi biologique) dans un délai de cinq à dix ans. La mesure de la négativation des taux d'IgE spécifiques par deux méthodes (BAT, RAST) a montré qu'ils tendaient donc à diminuer au fil du temps , tout du moins en ce qui concerne les pénicillines.

Ce phénomène touche près de 50% des patients chez lesquels ces études ont été menées. Cela implique donc que des tests cutanés peuvent être négatifs au bout d'un certain nombre de mois ou d'années (au maximum dix ans).¹⁴⁰

Plus récemment une étude a permis de montrer que cette perte de sensibilisation était aussi possible lorsque des patients présentaient des réactions d'hypersensibilité IgE-dépendantes aux céphalosporines. Cette étude, menée en 2014 sur 72 patients, a mesuré la persistance de la positivité aux tests cutanés à un an. Dans le cas où les tests apparaissaient toujours positifs au bout d'un an l'expérience était renouvelée à trois puis cinq ans. Deux groupes ont été formés; un premier groupe composé de 16 patients (groupe A) ayant eu des tests cutanés à lecture immédiate positifs pour les céphalosporines et les pénicillines et un autre, plus grand, composé de 56 patients (groupe B) ayant présenté des tests cutanés positifs pour une ou plusieurs céphalosporines. A cinq ans il est apparu que les taux de négativation des tests étaient de 44% chez les patients du groupe A et 68% chez les patients du groupe B.¹⁴¹

Même si cela reste encore à confirmer par d'autres études, tout du moins pour les céphalosporines, il est donc démontré que les sensibilisations immédiates, qu'elles soient aux céphalosporines ou aux pénicillines diminuent voire disparaissent avec le temps. Cette vitesse de disparition de la sensibilisation est d'autant plus rapide que les patients sont pauci-sensibilisés.

La découverte de ce phénomène permet donc de faire émerger plusieurs notions essentielles :

- lorsqu'un test cutané est négatif, le praticien se doit de regarder l'intervalle de temps qui s'est écoulé entre la dernière exposition à la molécule incriminée et la réalisation du test.
- La réalisation de bilan d'allergie immédiate aux BL doit avoir lieu assez rapidement après l'épisode présumé allergique.
- Il existe une possibilité de resensibilisation chez des patients réalisant des tests cutanés suite à cette perte de sensibilité au cours du temps.

VI.9. Risques dus à la réalisation de ces tests :

VI.9.1. Réaction d'ordre allergique :

Il existe des cas très rares de réaction allergique systémique suite à la pratique de tests cutanés, en général cela survient lors des IDR puisqu'une plus grande quantité d'allergènes rentrent en contact avec le sujet (par rapport aux prick tests où le risque est quasiment inexistant). Des études scientifiques ont permis de quantifier le risque de réaction ; celui ci serait situé entre 0.3 et 1.4% (d'autres l'évaluent aux alentours de 0.02%). Ces cas rares arrivent dans le cadre d'une forte sensibilisation de la part des patients qui ont déjà eu un épisode allergique grave (grade 2 ou 3). Malgré un risque très faible, il convient donc d'être prudent quant à la réalisation d'un bilan allergologique complet chez des patients ayant déjà eu des accidents allergiques graves. L'utilisation de plus grandes dilutions des réactifs servant lors des prick tests pourraient permettre d'éviter ce type de réaction¹⁴².

Le risque de représenter une réaction chez les patients ayant eu un bilan initial négatif reste très faible. Pour certains chercheurs et dans des cas particuliers (réactions anciennes, immédiates, préoccupantes...) il serait préférable de réaliser un nouveau bilan à distance du premier afin de rechercher une éventuelle sensibilisation causée par le test initial.¹⁴³

VI.9.2. Risque de resensibilisation :

Il semblerait qu'une resensibilisation soit possible après réalisation de tests de provocation (la proportion varie entre 0.9% ¹⁴⁴et 27.9% ¹⁴⁵en fonction des études) ;

c'est à dire que le test de provocation mené dans son intégralité s'avère négatif mais que la réalisation d'un test cutané après celui ci est positif. Actuellement il n'existe pas de consensus sur la démarche à suivre quand ce cas se produit. Une des propositions serait de réaliser un nouveau test dans les 2 à 4 semaines qui suivent cette resensibilisation, chez les patients qui avaient présenté une réaction immédiate sévère et chez qui un bilan allergologique incluant un TP s'était avéré négatif.⁵¹

Pour une autre étude il a été montré que cette resensibilisation qui fait suite à la réexposition à la molécule responsable ne se produit pas.¹⁴⁶

VI.10. Désensibilisation :

Cette partie à été écrite à partir des recommandations et des considérations émises par un groupe de scientifiques en 2010.¹⁴⁷

Elle se définit comme étant l'induction d'un état temporaire de tolérance vis à vis d'une molécule ; parfois le terme accoutumance est préféré pour définir ce principe.

Les mécanismes mis en jeu lors de cette induction de tolérance ne sont pas totalement élucidés. Des hypothèses telles que l'épuisement des médiateurs, l'épuisement des IgE ou encore l'absence de pontage des IgE à cause de l'excès du nombre d'haptènes libres sont évoqués pour tenter de mieux appréhender et comprendre ce phénomène¹⁴⁸.

Dans le cadre d'une immunothérapie spécifique il y a véritablement une reprogrammation du système immunitaire avec une repolarisation vers la voie Th1 et donc réduction de la production de certaines cytokines (IL-4,IL-13,IL-5,IL-9) prédominantes chez le sujet allergique. Il y aura également production de cytokines protoléroogènes (IL-10, TGF-bêta) et induction de lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'allergène qui a été administré. Dans le cas d'une induction de tolérance, il y aura une neutralisation momentanée des effecteurs retrouvés dans l'allergie¹⁴⁹.

Cette induction de tolérance concerne principalement les HS de type I, c'est à dire les réactions IgE dépendantes. Des protocoles ont néanmoins été mis en place pour les HS retardées.

VI.10.1. Indications :

Dans certains cas précis l'équipe médicale peut envisager une désensibilisation au médicament responsable de la réaction d'hypersensibilité. Cette désensibilisation ne peut être effectuée que dans un certains nombre d'indications parmi celles suivantes :

- lorsque le médicament en question est jugé irremplaçable. On peut citer l'exemple d'une syphilis à traiter chez une femme enceinte.
- le médicament incriminé est plus efficace par rapport aux alternatives existantes
- lorsque qu'un médicament présente un mécanisme d'action unique.

Ces trois indications forment un pré requis indispensable à la mise en place d'un protocole de désensibilisation.

VI.10.2. Contre indications :

Il est néanmoins nécessaire de prendre acte des éventuelles contre indications existantes :

- il n'est pas recommandé d'effectuer des protocoles de désensibilisation chez des patients ayant de nombreux facteurs de comorbidité (asthme avec VEMS < 70% de la normale, maladies cardiaques non contrôlées...)
- De même chez les patients ayant un traitement par bêta-bloquant ou ayant des problèmes hépatiques et/ou rénaux, et qui seraient amenés à présenter de graves complications suite à la réintroduction du médicament incriminé, la réalisation d'une désensibilisation ne sera possible qu'après l'évaluation minutieuse du rapport bénéfice / risque.
- Enfin la désensibilisation est formellement contre indiquée chez les patients ayant présenté un épisode de réaction immunitaire sévère ou des réaction cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson ou encore le DRESS syndrome.

Une fois la balance bénéfice risque étudiée et dans le cas où le bénéfice est nettement supérieur au risque une voie veineuse sera posée et un contrôle régulier par monitoring sera effectué. Il n'y a pas actuellement de consensus concernant le lieu où doit être effectué le protocole de désensibilisation. Celui ci sera donc effectué

au cours d'une hospitalisation (hôpital de jour, conventionnelle voire en soins intensifs).

D'autre part il faudra s'assurer que l'ensemble du personnel soignant est apte à reconnaître les signes précurseurs d'une hypersensibilité médicamenteuse. Le patient devra être attentif à tous les signes inhabituels afin de prévenir au plus vite l'équipe soignante et de mettre un terme si besoin au protocole de désensibilisation.

VI.10.3. Déroulement :

De nombreux protocoles existent, néanmoins il est préférable d'utiliser un de ceux qui à déjà fait la preuve de son efficacité sur au moins dix patients. Les voies orale et parentérale peuvent être utilisées toutes les deux ; certains protocoles prévoient même l'utilisation combinée de ces deux voies. La voie orale reste cependant plus sûre que la voie parentérale.

La première dose administrée au patient est généralement comprise entre 1/10 000 et 1/100 de la dose classiquement utilisée en thérapeutique. La dose initiale est déterminée en fonction de la gravité et du type de réaction rencontrée par le patient au cours de son incident immunologique. A titre d'exemple, lorsqu'un patient a présenté une réaction anaphylactique accompagnée d'un bronchospasme et/ou d'une hypotension, la première dose sera comprise entre 1/1 000 000 et 1/10 000 de la dose retrouvée en thérapeutique. Suite à la première administration les doses vont être doublées tous les quarts d'heure jusqu'à obtention de la dose thérapeutique.

D'autre part la notion d'intervalle de temps entre chaque dose administrée est essentielle. En théorie il faudrait prendre en compte à la fois de la pharmacocinétique du produit administré mais aussi de la pharmacodynamie de celui ci afin d'éviter de dépasser la dose maximale journalière administrable. En effet il faut un certain temps entre deux doses pour induire une tolérance maximale à une dose thérapeutique d'un médicament donné.

VI.10.4. Réactions pendant le protocole de désensibilisation :

Lors de ces protocoles de désensibilisation certaines réactions peuvent apparaître suite à l'administration répétée d'une molécule à des doses de plus en plus élevées. Ces réactions sont le plus souvent d'intensité modérée et sont fréquemment présentes au cours des protocoles de désensibilisation qui concernent les pénicillines (30-80% de réactions). Elles ont généralement lieu au cours des premières étapes de la désensibilisation et semblent être doses dépendantes, c'est à dire qu'elles apparaissent une fois qu'une certaine dose « seuil » est dépassée. Lorsque le personnel soignant se retrouve face à ces réactions, il se doit d'interrompre immédiatement le protocole. Il est important de souligner que dans près de 90% des cas, qu'un retour à la normale est constaté sans l'usage de médicament.

Cependant il n'existe aucun consensus actuellement concernant la procédure à suivre une fois la réaction contenue. Certains spécialistes préconisent de traiter la réaction sans modifier le déroulement du protocole. D'autres suggèrent de stopper la procédure, de traiter les réactions puis de modifier le protocole comme suit : revenir à une ou deux étapes en arrière puis instaurer de nouvelles étapes avec des doses intermédiaires afin d'éviter une augmentation de dose trop brutale qui est sûrement à l'origine de la réaction. Des études semblent montrer toutefois que le fait de remplacer certaines doses problématiques par plusieurs doses intermédiaires serait responsable d'une augmentation de la tolérance.

La désensibilisation à une molécule est considérée comme étant un succès lorsque toutes les doses ont été administrées au patient sans qu'aucune réaction ne justifie un arrêt du protocole. Il convient de se rappeler que le processus de tolérance qui est induit au cours de ce protocole reste dose et médicament dépendants. D'autre part cette tolérance à une molécule donnée reste un phénomène immunologique actif ce qui amène à la notion de possible réversibilité de cette tolérance. De ce fait, si les nouvelles administrations de la molécule nouvellement tolérée s'avèrent être trop éloignées entre elles ou trop éloignées du protocole de désensibilisation, cela mènera à une perte de la tolérance en quelques jours ou quelques heures.

Il faudra donc veiller à une administration régulière de la molécule si on désire maintenir un état de tolérance vis à vis de celle ci. Cela peut être intéressant chez les

patients ayant eu des réactions de sensibilité aux pénicillines, qui ont réalisé une désensibilisation et qui sont sujets à des infections à répétitions. Dans ce cas là le maintien de la tolérance pourra leur permettre de traiter un certain nombre de leurs infections par la pénicilline.

Malgré le fait que ces protocoles soient réservés à une minorité de patients et qu'ils soient réalisés qu'après examen minutieux de la balance bénéfice risque, il est important de souligner le grand taux de succès de ceux ci lorsqu'ils concernent des molécules appartenant à la famille des BL¹⁵⁰¹⁵¹.

VI.10.5. Limites :

La désensibilisation ne joue que sur la composante IgE dépendante, c'est à dire qu'une personne désensibilisée pour une molécule peut être capable de présenter d'autres réactions non IgE dépendantes (serum, anémie hémolytique) à cette même molécule, malgré la désensibilisation.

Actuellement, l'on reste au début de la connaissance de l'induction temporaire de tolérance. Autrement dit, à l'heure actuelle il n'est pas possible de connaître précisément la durée de tolérance vis à vis d'une molécule suite à la réalisation d'un protocole. De même on ne connaît pas encore le rôle et les influences possibles sur les mécanismes de tolérance des médicaments ou thérapeutiques co-administrés lors de ces protocoles.

Beaucoup d'inconnues perdurent concernant les caractéristiques des processus de désensibilisation comme la durée entre chaque dose, le dosage utilisé au début, le temps total. Les réponses à ces multiples questions permettront surement d'établir des protocoles qui découleront de consensus.

VI.11. La prise en charge par le médecin généraliste :

Quelques études ont tenté d'évaluer l'expérience des médecins généralistes, qui sont en première ligne de la prise en charge des patients, et de leurs éventuelles réactions cutanées médicamenteuses ; le manque de consensus est apparu préjudiciable concernant cette prise en charge, qui reste basée dans de nombreux cas uniquement sur l'expérience personnelle¹⁵². Cette étude a aussi souligné le faible taux de déclaration de l'événement en pharmacovigilance (15%).

Des scientifiques ont donc réalisé des aides diagnostiques, par le biais d'arbres décisionnels inspirés des consensus internationaux, après s'être basés sur les attitudes respectives des médecins généralistes et allergologues face à une suspicion d'HS. Les conclusions de cette étude, à savoir de suivre l'arbre décisionnel en cas de suspicion d'allergie médicamenteuse, ont pour but d'améliorer la prise en charge des patients¹⁵³ ; un exemple d'arbre décisionnel est présent ci-dessous (Figure 32). Des protocoles de prise en charge diagnostique ont également été proposés par la HAS à destination des médecins.

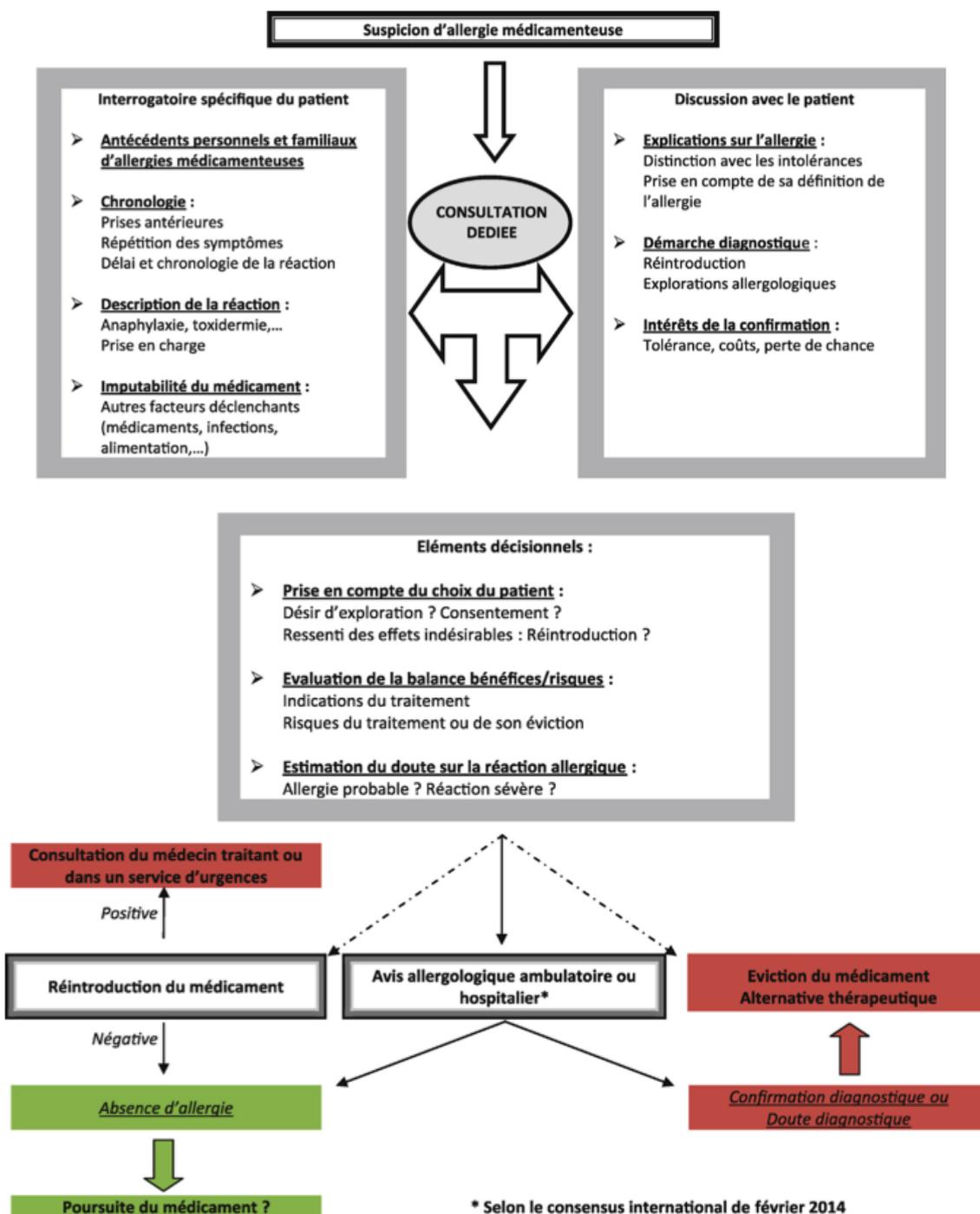


Figure 32 : Proposition de démarche diagnostique dans le cadre d'une HSM, réalisée à partir du consensus de 2014¹⁵³

VI.12. Le rôle du pharmacien :

Le pharmacien d'officine a également un rôle à jouer dans la prise en charge de ces HS. Il est le garant de la bonne délivrance des médicaments prescrits. Il se doit donc d'apporter un maximum de notions au patient et de veiller au recueil d'informations permettant la sécurisation de l'acte de dispensation.

Il est indéniablement en contact permanent avec le patient. Il se doit donc de lui demander l'existence ou non d'une « allergie » médicamenteuse lors de la délivrance de BL. S'il s'avère que c'est le cas, il se doit d'informer le patient sur l'importance d'en parler avec son médecin traitant (si cela n'a pas été fait) afin d'être orienté vers des centres d'allergologie spécialisés dans le but de pouvoir démontrer l'existence d'une réaction d'HS ou au contraire afin de l'exclure.

Le pharmacien a donc véritablement toute sa place en tant que professionnel de santé dans la démarche diagnostique de ces réactions d'HS. Ses connaissances en immunologie et en pharmacologie vont lui permettre de proposer des alternatives aux traitements prescrits s'il advient qu'un historique d'allergie existe et ce, après consultation auprès du médecin.

Par ailleurs, il se devra d'apporter toutes les informations nécessaires à une bonne utilisation et administration des médicaments à visée anti-allergique(Anapen...)

Des aides et outils (brochures, affiches...) sont d'ailleurs dès à présent disponibles et destinés à alerter les patients sur un problème de santé publique. Ces informations, mises à disposition des pharmaciens sont disponibles par exemple sur le site du comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (CESPHARM)¹⁵⁴. (annexe 2)

C'est donc dans ce cadre, c'est à dire dans la volonté d'apporter des informations claires et précises, qu'a été proposé une aide présentée sous forme de récapitulatif, et établie à partir du travail réalisé pendant la rédaction de cette thèse. Cette aide est particulièrement destinée aux pharmaciens d'officines. (annexe 3)

VII. Discussion / conclusion :

Les HS aux BL sont apparues dès lors que les BL ont été commercialisées. L'évolution de leur incidence a bien évidemment suivi l'évolution des modes de consommation. Elles ont d'abord touché la benzylpénicilline et les C1G alors que dorénavant on les rencontre majoritairement suite à la prise d'amoxicilline (seule ou en association avec l'acide clavulanique).

Ces HS ont des traductions cliniques très hétérogènes ; leur physiopathologie l'est tout autant. La même molécule peut produire des manifestations cliniques différentes chez plusieurs patients alors même qu'elle est administrée à la même dose et par la même voie d'administration.²⁶

Cela permet d'expliquer en partie le fait que le nombre d'HS aux BL est vraisemblablement sous évalué. Plus précisément ces HS sont à la fois sous répertoriées (faible taux de notification d'effets indésirables) mais sur-diagnostiquées (nombre de diagnostic d'allergie alors que les symptômes peuvent être dûs aux infections coexistantes²⁸). La part des réactions croisées entre les différentes molécules qui composent le groupe des BL semble d'ailleurs surévaluée (un certain nombre de céphalosporines qui ont été produites jusque dans les années 1980 comportaient des traces de pénicillines : cela a pu augmenter le nombre de réactions croisées entre ces deux grands groupes d'antibiotiques). De la même manière on constate que la consommation française en céphalosporines de 1^{ère} génération est quasiment inexistante par rapport au reste de l'Europe et aux USA, alors que cette sous classe de céphalosporines représente une grande partie des HS aux BL.

Vu la place que prennent les BL en thérapeutique, et ce, quels que soient les classes d'âges concernées, on peut facilement comprendre qu'ordonner une éviction définitive d'une ou plusieurs molécules incriminées lors d'un épisode d'hypersensibilité alors même qu'il n'y a pas ou peu eu d'examen approfondis conduit inévitablement à perdre des possibilités de traitements vis à vis des infections futures. Une étude récente a permis de mettre en évidence le fait que les patients qui ont un historique d'allergie aux BL seront plus enclins à être sujets à des échecs thérapeutiques, du fait de l'utilisation de molécules n'appartenant pas aux BL, alors même que la probabilité de développer de nouvelles réactions d'HS n'est pas

augmentée ; cela met donc en lumière le danger réel de l'éviction hâtive de nombreuses molécules faisant suite à une réaction d'HS aux BL¹⁵⁵. D'autre part le fait d'utiliser d'autres groupes d'ATB (fluoroquinolones, macrolides) à la place des BL entraîne un surcoût non négligeable de la part de ces HS pour la société.

Les praticiens ont donc au fil des années tenté de mettre en place un certain nombre de consensus afin d'améliorer la prise en charge de ces réactions. Cependant, même si cela est moins vrai aujourd'hui, il en manque encore un certain nombre concernant notamment la prise en charge diagnostique, sur le choix des tests à réaliser, les conditions de la désensibilisation (dosage de la première dose, temps entre chacune d'entre elles), sur les modalités des tests de provocation. Les nouvelles prises de position des agences concernées par les hypersensibilités vont cependant dans le bon sens mais il faudra sans doute encore quelques années et la parution de nouvelles études pour parvenir à la rédaction de grandes lignes directrices visant à de meilleures prises en charge des patients ayant eu des hypersensibilités aux BL (notamment en ce qui concerne la prise en charge des HS aux céphalosporines, par exemple).

L'amélioration de la prise en charge diagnostique passera nécessairement par une meilleure compréhension d'un certain nombre de points importants : des zones de floues demeurent en ce qui concerne les phénomènes de tolérance aux médicaments, et de savoir pourquoi ils demeurent actifs, rapidement efficaces, mais de manière transitoire.

Des limites devront également être levées ; la crainte ressentie par les patients vis à vis de la reprise des médicaments incriminés malgré des tests négatifs reste un problème non négligeable. Il apparaît donc évident que le suivi des patients est important, y compris par le pharmacien qui permettra un relais de l'information médicale délivrée à l'hôpital. Cette crainte est parfaitement illustrée par d'anciennes études qui décrivent les prises en charge d'infection qui surviennent quelques temps après la survenue de tests cutanés négatifs aux BL. Il apparaît dans près de la moitié des cas, et ceux malgré la négativité de ces tests, que les patients conservent un « statut » d'allergique et que d'autres antibiotiques leur seront préférés^{156 157}.

Enfin les tests à visée diagnostique se devront d'être améliorés du point de vue de leur sensibilité et de leur spécificité. L'identification et la validation d'un plus grand

nombre de déterminants issu des BL (métabolites des céphalosporines) permettra de meilleurs diagnostics issus de tests in vitro ou in vivo .La recherche et le développement de tests plus sensibles et plus accessibles serviront à améliorer l'éventail des tests diagnostic des HS immédiates et retardées. Le lien entre la génétique et la survenue de réactions d'HS devra être établi et plus documenté afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de l'allergie aux BL. Cela amènera par la suite à des avancées sur le plan diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE :

¹ Van Boeckel T, Gandra S, Ashok A *et al* .Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data . Lancet Infect Dis 2014

² BIU Santé PARIS DESCARTES. Histoire des sciences médicales. Une découverte oubliée : la thèse de médecine du Dr Ernest Duchesne (1874-1912) [en ligne] (page consultée le 12/11/2015). Disponible sur : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2002x036x001/HSMx2002x036x001.pdf>

³ Chast F. *Histoire contemporaine des médicaments* (1995) . p 239 – 241. Ed la découverte

⁴ Berche P, Lefrère J-J .*Quand la médecine gagne* (2012) ; chapitre 11 : les premiers antibiotiques p 245 - 249. Ed Flammarion

⁵ Berche P, Lefrère J-J .*Quand la médecine gagne* (2012) ; chapitre 11 : les premiers antibiotiques p 249 – 253. Ed Flammarion

⁶ World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC classification and DDD assignment*, (Oslo, 1996).

⁷ Institut national de veille sanitaire (InVS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable, bilan des données de surveillance, (17 novembre 2015) .

⁸ European centre for disease Prevention and Control (ECDC) . Distribution géographique de la consommation d'antibiotiques . [en ligne] (page consultée le 12/11/2015). Disponible sur : http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx

⁹ VIDAL. Actualités [en ligne] (page consultée le 01/03/2016) . Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/18628/consommation_d_antibiotiques_la_france_toujours_dans_le_peloton_de_tete_europeen/

¹⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. (novembre 2014).

¹¹ European centre for disease Prevention and Control (ECDC) . Distribution de la consommation d'antibiotiques par pays. [en ligne] (page consultée le 12/11/2015). Disponible sur : http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx

¹² Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville [en ligne] (page consultée le 02/03/16). Disponible sur : <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-2.pdf>

¹³ Site du collège national de pharmacologie médicale . Bêta-lactamines : Pénicillines – Céphalosporines [en ligne] (page consultée le 03/03/16) . Disponible sur : <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>

¹⁴ Les Bêta-lactames . Biogénèse [en ligne] (page consultée le 13/12/15) . Disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/3_biogenese.html

¹⁵ Les Bêta-lactames . Structure chimique et classification [en ligne] (page consultée le 20/12/15) . Disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/2_2.html

¹⁶ Page P, Curtis J, Walker Michael *et al* . Traduction de la 1^{ère} édition anglaise par Cheymol G et Duteil J. *Pharmacologie intégrée* (1999) , P426-428 . Ed De Boeck Université

¹⁷ Le quotidien du médecin. Arrivée prochaine de la témocilline – une nouvelle alternative aux carbapénèmes. [en ligne] (page consultée le 10/04/16). Disponible sur : http://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/article/2015/03/30/une-nouvelle-alternative-aux-carbapenemes_748216

¹⁸ Information Hospitalière. Dictionnaire pharmaceutique : les uréidopénicillines. [en ligne] (page consultée le 22/01/16) . Disponible sur :

¹⁹ Association Française des enseignants de chimie thérapeutique. *Traité de chimie thérapeutique* volume 2 (1992): les médicaments antibiotiques . Ed médicales internationales

²⁰ Les Béta-lactames . Structure des céphalosporines [en ligne] (page consultée le 05/02/16) . Disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/13_2.html

²¹ Haute autorité de santé (HAS) . Fiche médicament . [en ligne] (page consultée le 05/05/16). Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13417_MABELIO_INS_PIC_Avis2_CT13417.pdf

²² Haute autorité de santé (HAS) . Fiche médicament . [en ligne] (page consultée le 16/05/16). Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12539_ZINFORO_Insc_Avis2_CT%2012539.pdf

²³ Etienne-Selloum N, Faure S. *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique sciences du médicament* (2015) . Ed Elsevier Masson

²⁴ Haute autorité de santé (HAS) . Fiche d'information sur l'aztréonam Azactam® . [en ligne] (page consultée le 17/01/16) . Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bat_fiche_azactam.pdf

²⁵ Johansson S.G.O., Hourihane J., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C. *et al.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001 ; 56 : 813-24

²⁶ P. Demoly, N. F. Adkinson, K. Brockow *et al.* International Consensus on drug allergy (2014)

²⁷ Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 ; 5 : 309–316

²⁸ Gomes E, Cardoso MF, Praca F *et al.* Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 :1597–1601.

²⁹ Pichichero M, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 ; 112 : 404-12

³⁰ Demoly P, Franklin Adkinson N, Brockow K, *et al* . Traduction réalisée par: Touati N et Toussaint M et validée par Anca M, Chiriac et Demoly P. Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. *Allergy* 2014 ; 69 : 420–437.

³¹ K.Abbas A, H.Lichtman A . *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* 3^{ème} édition (2009) . p190 . Ed Elsevier.

³² K.Abbas A, H.Lichtman A . *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* 3^{ème} édition (2009) . p193 . Ed Elsevier.

³³ Immunologie 6^{ème} édition Chatenoud Lucienne, Bach Jean François, réactions d'hypersensibilités, p377-404. Ed Lavoisier.

³⁴ Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003 ;139 : 683–693

³⁵ Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2001;13:114–119.

³⁶ Park BK, Naisbitt DJ, Demoly P. Drug hypersensitivity. *Allergy*. Elsevier Ltd, 2012: 321–330.

³⁷ Kerdine-Römer S. Les allergies cutanées induites par les xénobiotiques. Cours de master 2 (2013-2014) . [en ligne] . (page consultée le 10/04/16) . Disponible sur : <http://docplayer.fr/11061805-Les-allergies-cutanees.html>

³⁸ Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique 3^{ème} édition Abul K.Abbas, Andrew H.Lichtman, immunité innée p21-39. Ed Elsevier.

³⁹ Fili L, Cardilicchia L, Severino MG *et al*. Hapten-specific Th17 cells in the peripheral blood of beta-lactam-induced AGEP. *Allergol Int* 2014 ; 63 : 129-31

⁴⁰ Allergo Lyon . fiches patients . [en ligne]. (page consultée le 05/04/2016) . Disponible sur :

- ⁴¹ Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD *et al* . Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015 ; 25 :12–25
- ⁴² Muraro A, Roberts G, Worm M *et al*. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 69 (2014) ; 8 : 1026-1045.
- ⁴³ Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 : 405–10.
- ⁴⁴ Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001; 161:15–21.
- ⁴⁵ Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz , *Guide pratique des médicaments* (2014) 33^{ème} édition. *Mémo urgences vitales* . p 1909. Ed Maloine.
- ⁴⁶ Chatenoud L, Bach JF . *Immunologie* (2012) 6^{ème} édition : hypersensibilité liée aux immunoglobulines E, p290-300 . Ed Lavoisier .
- ⁴⁷ Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V *et al* .World Allergy Organization :Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base .*Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162 : 193–204
- ⁴⁸ De Haan P, De Jonge AJ, Verbrugge T *et al*. Three epitope-specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1985; 76 : 42-6.
- ⁴⁹ Bousquet PJ, Co-Minh HB, Demoly P *et al*. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 : 1314-6.
- ⁵⁰ J Fernández, MJ Torres, M Blanca *et al*. Prospective, multicenter clinical trial to validate new products for skin tests in the diagnosis of allergy to penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23 : 398-408.

-
- ⁵¹ Blanca M, Romano A, Torres MJ *et al.* Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009; 64 : 183-93.
- ⁵² Torres MJ, Romano A, Blanca-Lopez N *et al.* Immunoglobulin E-mediated hypersensitivity to amoxicillin: in vivo and in vitro comparative studies between an injectable therapeutic compound and a new commercial compound. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41 : 1595-601
- ⁵³ Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 152 : 313-8.
- ⁵⁴ Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI *et al.* Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5 : 323-30
- ⁵⁵ Shimizu T, Souma S, Nagakura N *et al.* . Epitope analysis of aztreonam by anti-aztreonam monoclonal antibodies and possible consequences in beta-lactams hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992; 98 : 392-7.
- ⁵⁶ Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother*. 2009; 43 : 304-15.
- ⁵⁷ Pawelec G, Barnett Y, Forsey R *et al.* T cells and aging, update *front Biosci*. 2002 ; 1; 7 : 1056-1183
- ⁵⁸ Chng HH, Leong KP ; Cheng YK *et al.* Elderly inpatients have drug allergy manifestations and outcome similar to the non-elderly but serious reactions are less common : results of a 9-year prospective study . *Allergy* 2008, 63 (Suppl 88) : 379
- ⁵⁹ Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services : *Alergologica* -2005. *J investig. Allergol Clin Immunol* 19 , 2009 (Suppl 2) : 45-50
- ⁶⁰ Park MA, Matesic D, Markus PJ *et al.* Female sex as a risk factor for penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 ; 99 (1) : 54-58
- ⁶¹ Holm A, Mosbech H. Challenge test results in patients with suspected penicillin allergy,

but no specific IgE. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3 : 118–22.

⁶² Kurt E, Demir AU, Cadirci O *et al* . Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol*. 2011 Jan-Feb; 39 (1) : 27-31.

⁶³ Cornejo-García JA, Guéant-Rodríguez RM, Torres MJ, *et al*. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy*. 2012 Sep; 67(9) : 1181-5

⁶⁴ Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24 : 201–20.

⁶⁵ Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B *et al*. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 : 218–222.

⁶⁶ Webster AW, Thompson RA. The ampicillin rash. Lymphocyte transformation by ampicillin polymer. *Clin Exp Immunol* 1974;18:553–564.

⁶⁷ Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Beneton N *et al*. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 2010; 20 : 68–73.

⁶⁸ Battegay M, Opravil M, Wuthrich B *et al*. Rash with amoxicillin-clavulanate therapy in HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 2 : 1100.

⁶⁹ Romano A, De santis A, Romito A, *et al*. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma immunol* 1998 ; 80 ; 433-7 .

⁷⁰ Apter AJ, Schelleman H, Walker A *et al*. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 : 152–8.

-
- ⁷¹ Kim SH, Lee JE, Jee YK *et al.* Allelic variants of CD40 and CD40L genes interact to promote antibiotic-induced cutaneous allergic reactions. *Clin Exp Allergy* 2009 ; 39 : 1852-6 .
- ⁷² Kurtz KM, Beatty TL, Adkinson NF Jr. Evidence for familial aggregation of immunologic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 : 184–5.
- ⁷³ Réaction croisée. *Dorland's illustrated medical dictionary* (2007) 31^{ème} édition . Ed Philadelphia .
- ⁷⁴ Macy E, Poon K-Y T. Self –reported antibiotic allergy incidence and prevalence : age and sex effects. *Am J Med* 2009 ; 122 ; 778.e 1-7.
- ⁷⁵ Solensky R . Allergy to beta-lactam antibiotics .*J Allergy Clin Immunol* 2012 : volume 130 (6) ; 1442-2.e5 .
- ⁷⁶ Romano A, Mayorga C, Torres MJ *et al.* Immediate allergic reactions to cepha- losporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 : 1177–1183.
- ⁷⁷ Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ *et al.* Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 : 404– 410.
- ⁷⁸ Petz LD, Fudenberg HH. Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration. *N Engl J Med* 1966 ; 274 : 171-178.
- ⁷⁹ Dash CH. Penicillin allergy and cephalosporins. *J antimicrob chemother* 1975 ;1 (3) :107-18.
- ⁸⁰ Martinez Tadeo JA, Perez Rodriguez E, Almeida Sanchez Z *et al.* No Cross-Reactivity With Cephalosporins in Patients With Penicillin Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(3) :216-7.
- ⁸¹ Prematta T, Shah S, Ishmael FT. Physician approaches to beta-lactam use in patients with penicillin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2012 ; 33 : 145-51 .

-
- ⁸² Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients : a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 136 : 340-7.
- ⁸³ Torres M, Mayorga C, Blanca M. Urticaria and anaphylaxis due to betalactams (penicillins and cephalosporins). In :Pichler WJ, editor. *Drug hypersensitivity*. Basel : Karger ; 2007 : 190-203 .
- ⁸⁴ Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL *et al*. IgE- mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 : 994–9.
- ⁸⁵ Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M *et al*. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar 23.
- ⁸⁶ Buonomo A, Nucera E, Pecora V *et al*. Cross reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins . *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014 ; vol 24 (5) : 331-337 .
- ⁸⁷ Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL *et al*. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins : cross reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2015 :136 : 685-91.e3.
- ⁸⁸ Buonomo A, Nucera E, De Pasquale T *et al*. Tolerability of aztreonam in patients with cell-mediated allergy to betalactams *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ;155 :155-159 .
- ⁸⁹ Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf* 2007; 30 : 657-68.
- ⁹⁰ R.Mirakian, S. C. Leech, M. T. Krishna *et al* . Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical and experimental Allergy* 2015 : 45 ; 300-327.
- ⁹¹ Prescott WA Jr, Kusmierski KA. Clinical importance of carbapenem hyper- sensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy* 2007; 27 : 137–42.

⁹² Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM *et al.* Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006; 354 : 2835-7.

⁹³ Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C *et al.* Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr; 135 (4) :972-6.

⁹⁴ Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL *et al.* Absence of cross reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 68. 2013 :1618-1621 .

⁹⁵ Dias de Castro E, Leblanc A *et al.* An unusual case of delayed-type hypersensitivity to ceftriaxone and meropenem. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov; 47 (6) : 225-7.

⁹⁶ Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C *et al.* Tolerability of aztreonam in patients with IgE mediated hypersensitivity to beta-lactam. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008 ; 21 : 375-379.

⁹⁷ Sanchez-morillas L, Pérez-Ezquerria PR, Reano-Martos M *et al.* Selective allergic reactions to clavulanic acid : report of 9 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : 177-179 .

⁹⁸ Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F *et al.* Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy* 70 . 2015 : 1013-1019 .

⁹⁹ Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol* 2011; 38 : 216–221.

¹⁰⁰ Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity—proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005 ;15 : 293–296.

¹⁰¹ Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV *et al.* Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy* 2012 ; 67 :58–66.

-
- ¹⁰² Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J *et al.* Allergy to betalactam antibiotics in children : a prospective follow-up study in retracted children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007 ; 62 : 42-6
- ¹⁰³ Orhan F, Karakas T, Cakir M *et al.* Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 : 82–5.
- ¹⁰⁴ Rebelo GE, Fonseca J, Araujo L *et al.* Drug allergy claims in children : from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008 ; 38 : 191-8.
- ¹⁰⁵ Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL *et al.* Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008; 122 : 521–7.
- ¹⁰⁶ Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 : 634–8.
- ¹⁰⁷ Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B *et al.* The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 : 218–22.
- ¹⁰⁸ Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A *et al.* Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22 : 411–8.
- ¹⁰⁹ Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E *et al.* Skin testing and drug provocation in the diagnosis of non-immediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009; 64 : 229–33.
- ¹¹⁰ Hershkovich J, Broides A, Kirjner L *et al.* Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 : 726–30.
- ¹¹¹ Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin « allergy » in hospitalized patients : a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 133 : 790-6 .

¹¹² Aberer W, Bircher A, Romano A *et al.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58 : 854–863.

¹¹³ Brockow K, Romano A, Blanca M *et al.* General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002 ; 57 : 45–51.

¹¹⁴ Centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-De-Calais. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégau . [en ligne] . (Page consultée le 12/03/16) . Disponible sur : <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>

¹¹⁵ European academy of allergy and clinical immunology . Ressources : Demoly-ENDA-questionnaires for drug allergy IG. [en ligne] . (Page consultée le 03/04/16). Disponible sur : <http://www.eaaci.org/organisation/eaaci-interest-groups/ig-on-drug-allergy/resources.html>

¹¹⁶ Demoly P, H-B Co Minh . « methodologie et préparations des tests cutanés : prick test et intradermoréaction à lecture immédiate » Diagnostic de l'allergie aux médicaments : tests cutanés. Compte-rendu du séminaire. John Libbey eurotext, 2005. 41-52

¹¹⁷ Collège des enseignants en Dermatologie de France (CEDEF) . Dossier : tests cutanés allergologiques.. Mai 2011 . [en ligne] (page consultée le 19/02/16) Disponible sur : http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichierw?ID_FICHER=15876

¹¹⁸ K. Brockow, L. H. Garvey, W. Aberer, *et al* . Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper . *Allergy* 2013 June : 68 ; (6) : p702–712 .

¹¹⁹ Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL *et al.* Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1166–1169.

¹²⁰ Testi S, Severino M, Iorno ML *et al.* Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 : 171–172.

¹²¹ Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C *et al.* Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 466–468.

¹²² Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P *et al.* The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139 : 49–58.

¹²³ Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L *et al.* Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008 ; 38 : 185–190.

¹²⁴ Tchen T, Reguliaî Z, Vitry F *et al.* Usefulness of skin testing in cutaneous drug eruptions in routine practice. *Contact dermatol* 2009 ; 61 : 138-44 .

¹²⁵ Min-Hye Kim, Jong-Myung Lee . Diagnosis and management of immediate Hypersensitivity Reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014 Nov 6 (485-495) .

¹²⁶ Makhija M, O’Gorman MR. Chapter 31 : Common in vitro tests for allergy and immunology. *Allergy Asthma Proc* 2012 ; 33 (1) :108-11 .

¹²⁷ Silva R, Cruz L, Botelho C *et al.*: Immediate Hypersensitivity to penicillins with negative skin tests the value of specific IgE, *Eur Ann Allergy Clin immunol* 2009, 41 : 117-119 .

¹²⁸ Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM *et al.*: In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs : an update. *J investig Allergol Clin Immunol* 2010, 20 :103-109 .

¹²⁹ Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, *et al.* Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2008 ; 38 : 921-8 .

¹³⁰ Torres MJ, Padial A, Mayorga C *et al.* The diagnostic interpretation of basophile activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin exp Allergy* 2004 : 34 : 1768-75 .

-
- ¹³¹ Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I *et al.* Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32 : 277-86.
- ¹³² Rozieres A, Hennino A, Rodet K *et al.* Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009; 64 : 534-42.
- ¹³³ Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59 : 809-20.
- ¹³⁴ Demoly P, Romano A, Botelho C *et al* : Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010 Mar ; 65 (3) : 327-32 .
- ¹³⁵ Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013 ; 8 : 341-5
- ¹³⁶ Ponvert C. Diagnosis of allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to commonly used drugs and biological substances in children: diagnostic algorithm. *Arch Pediatr* 2011; 18: 486-492.
- ¹³⁷ Solensky R, A. Khan D. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105 : 259-273.
- ¹³⁸ Gomes ER, Kvedariene V, Demoly P *et al*: Patients' satisfaction with diagnostic drug provocation tests and perception of its usefulness. *Int Arch Allergy Immunol* 2011, 156 : 333-338 .
- ¹³⁹ Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D *et al.* In vitro detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy* 2010 ; 65 : 376-84 .
- ¹⁴⁰ Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N *et al.* Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64 : 242-248.

¹⁴¹ Romano A, Gaeta F, Valluzi RL *et al.* Natural evolution of skin test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014 ; 69 : 806-9 .

¹⁴² Cherih C, Bernede A, Breton AL *et al.* Hypersensibilité immédiate généralisée déclenchée par un prick-test à l'amoxicilline. *Revue française d'allergologie* 55 . 2015 : 68-70 .

¹⁴³ Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults : from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 ; 2 : 3-12 .

¹⁴⁴ Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 822–826.

¹⁴⁵ Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 : 37–43.

¹⁴⁶ Solensky R. Allergy to beta-lactams antibiotics . *J allergy Clin Immunol* 2012 ; 130 : 1442-1445 .

¹⁴⁷ Cernadas JR , Brockow K, Romano A *et al* . General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement . *Allergy* 2010 . 65 (11) : 1357-1366 .

¹⁴⁸ DU de thérapeutique anti-infectieuses . Epaulard.O : les allergies aux anti-infectieux (2015) . [en ligne] . (page consultée le 03/03/16). Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre_allergies_OEpaulard.pdf

¹⁴⁹ Hoarau C, Bérard F. Mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. [en ligne] . (page consultée le 03/06/16). Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page8013.12.immunothe0301rapie-spe0301cifique-de-l0027allerge0300ne.pdf>

¹⁵⁰ Turvey SE, Cronin B, Arnold AD *et al.* Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 ; 92 : 426–432.

¹⁵¹ Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006 ; 6 : 476– 481.

¹⁵² Vonarx M, Leurele V, Béné J *et al.* Evaluation de l'expérience des médecins généralistes du département du Nord dans la prise en charge des réactions cutanées médicamenteuses. *Revue française d'allergologie* 2012 . 52 :11-19 .

¹⁵³ Ouazana A, François M, Pung R *et al.* Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Etude qualitative. *Revue française d'allergologie* 2015 . 55 : 13-22.

¹⁵⁴ Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (CESPHARM) . Catalogue : allergologie : Flyer . [en ligne] . (page consultée le 25/03/16) . Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Allergie-L-anaphylaxie-flyer>

¹⁵⁵ Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE *et al.* Consequences of avoiding beta-lactams in patients with beta-lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Apr; 137 (4) : 1148-53.

¹⁵⁶ Warrington RJ, Burton R, Tsai E. The value of routine penicillin allergy skin testing in an outpatient population. *Allergy Asthma Proc* 2003 May-Jun ; 24 (3) :199-202 .

¹⁵⁷ Warrington RJ, LEE KR, McPhillips S. The value of skin testing for penicillin allergy in an inpatient population : analysis of the subsequent patient management. *Allergy Asthma Proc* 2000, 21 : 297-299 .

Annexe :

Annexe 1 : Définitions :

Haptène :

C'est une petite substance chimique qui va pouvoir se lier à un anticorps, mais qui doit être liée et donc fixée à une macromolécule (défini comme étant une protéine porteuse) pour stimuler et induire une réponse immunitaire adaptative spécifique de cette substance chimique.¹⁵⁷

Epitope :

C'est la portion spécifique d'un antigène macromoléculaire auquel se lie l'anticorps. Dans le cas où un antigène protéique est reconnu par un lymphocyte T, l'épitope correspond à la portion peptidique qui va se lier à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité afin d'être reconnue par les récepteurs des lymphocytes T.

Sensibilité :

La sensibilité d'un test est déterminée sur une population de patients dont on sait qu'elle est porteuse de la maladie parce qu'elle a subi un test de référence. Elle est définie par la proportion (exprimée en pourcentage) de patients qui ont la maladie recherchée et dont le test est positif, c'est à dire par la proportion de patients malades de la maladie que le test détecte correctement (vrais positifs). A contrario, la proportion de patients porteurs de la maladie M que le test n'a pas identifiés sont définis comme étant des résultats faussement négatifs¹⁵⁷.

Spécificité :

La spécificité d'un test est déterminée sur une population de patients dont on sait qu'elle n'est pas porteuse de la maladie parce qu'elle a subi un test de référence. Elle est définie par la proportion (exprimée en pourcentage) de patients qui n'ont pas la maladie recherchée et dont le test est négatif donc par la proportion de patients non malades de la maladie que le test détermine correctement (vrais négatifs). Par opposition, la proportion de patients non porteurs de la maladie chez qui le test est positif sont des résultats faussement positifs.

Valeur prédictive négative :

La probabilité de ne pas souffrir d'une maladie en cas de test négatif s'appelle la valeur prédictive négative (VPN) d'un test. Elle est donnée par le rapport des vrais négatifs sur l'ensemble des tests négatifs

Valeur prédictive positive :

La probabilité d'avoir la maladie lorsque le test s'est avéré positif s'appelle la valeur prédictive positive (VPP) d'un test. Elle est donnée par le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des tests positifs

Opsonisation :

Processus de fixation des opsonines, notamment des IgG ou des fragments du complément, le plus souvent à la surface des microbes en vue d'améliorer leur élimination par phagocytose.

Opsonine :

Macromolécule qui va venir se fixer à la surface des microbes (dans la majorité des cas) et qui aura la capacité d'être reconnue par les récepteurs de surface des neutrophiles et des macrophages. Cela entrainera une augmentation de l'efficacité d'élimination du microbe. Les opsonines englobent les IgG (reconnus par des récepteurs Fc gamma sur les phagocytes) et divers fragments de protéines du complément (reconnus par le récepteur du complément de type 1 et par l'intégrine Mac-1 des leucocytes).

Annexe 2 : Brochure d'information à disposition des pharmaciens et à destination du grand public.

ALLERGIE

L'anaphylaxie oblige des millions de personnes à vivre dans la crainte des choses les plus simples



Savez-vous qu'un Européen sur 300 est touché par l'anaphylaxie à un moment de sa vie et que la plupart des écoles en Europe comptent au moins un enfant souffrant d'allergie alimentaire et susceptible de déclarer une réaction anaphylactique ?

Au cours de la dernière décennie, le nombre d'hospitalisations dues à des réactions allergiques sévères **a été multiplié par 7.**

L'anaphylaxie est **une réaction allergique grave** déclenchée par des aliments, des piqûres d'insectes, certains médicaments ou le latex. Si elle n'est pas traitée à temps, elle peut entraîner la mort. **L'administration rapide d'adrénaline peut sauver des vies.**

Le risque d'anaphylaxie peut être réduit par une prise en charge spécifique et une désensibilisation lorsqu'elle est possible.

Si vous souffrez d'allergies, consultez votre médecin ou demandez conseil à votre pharmacien. Des solutions existent pour soulager vos symptômes et limiter le risque d'anaphylaxie.



Annexe 3 : Les hypersensibilités aux bêta-lactamines en pharmacie d'officine :

Pré-requis :

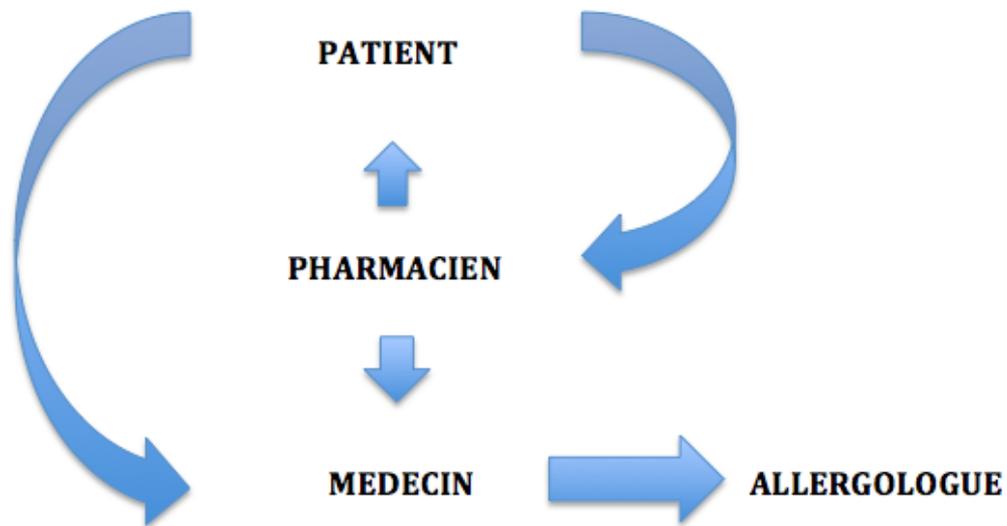
- Les BL sont les antibiotiques les plus prescrits au monde.
- Les BL font partie des médicaments les plus fréquemment responsable d'HS.
- Parmi ces BL, ce sont les pénicillines et les céphalosporines qui sont le plus concernées.
- Seule une minorité d'entre elles sont à composante allergique, c'est à dire susceptible d'entraîner une éviction du médicament incriminé.
- Le diagnostic de ces HS doit faire l'objet d'un bilan allergologique complet réalisé quelques semaines après la survenue de la réaction.
- Le risque de réaction croisée entre BL existe mais est sûrement surestimé.

Démarches à suivre :

- Questionner le patient sur l'existence d'une « allergie » à chaque délivrance d'une molécule de la famille des BL.
- L'orienter vers son médecin traitant en cas d'apparition d'une réaction d'HSM.
- Rassurer le patient concernant les prochaines délivrances de BL.
- Notifier auprès d'un centre régional de pharmacovigilance les HS aux BL.
- Noter sur la fiche du patient l'existence de ces réactions.
- Fournir au grand public des brochures explicatives sur les allergies.
- Donner un certain nombre de conseils aux patients (connaître les molécules auxquelles la personne est allergique, le dire à tout professionnel de santé, porter en permanence sa « carte d'allergique »)
- Ne pas proposer des molécules alternatives car seul les tests allergologiques permettent de confirmer ou non une allergie et de savoir quelle(s) molécule(s) peut être administrée chez le patient.

Conclusion :

- Le pharmacien à un rôle important à jouer dans ces HS : il peut être le premier à découvrir la survenue d'une réaction chez un patient, l'inviter à en parler à son médecin traitant afin de l'orienter vers un allergologue dans le but de réaliser des tests, rassurer le patient...



Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

**GODCHAUX
MAXIME**

LES HYPERSENSIBILITES AUX BETA-LACTAMINES

Mots-clés : Hypersensibilité, bêta-lactamine, réaction croisée, désensibilisation

Résumé : Les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus prescrits au monde. Ce sont les médicaments qui provoquent le plus de réactions d'hypersensibilité, qu'elles soient immédiates ou retardées. Cependant seule une partie de ces réactions mettent en jeu des mécanismes immunologiques. Seule la réalisation de tests allergologiques permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'une véritable allergie chez un patient. La bonne tenue de ces tests et la pose d'un diagnostic précis permet d'éviter d'entraîner à tort une éviction de nombreux antibiotiques et donc l'usage d'autres molécules plus coûteuses. Le pharmacien d'officine, en étant en contact permanent avec ses patients, à un rôle important à jouer pour informer et inciter les patients à réaliser ces tests.

Membres du jury :

Président : Mr le Professeur Dine Thierry. Professeur des universités en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Lille 2. Pharmacien praticien hospitalier.

Assesseurs : Mr le Maître de conférences Hermann Emmanuel. Maître de conférences en pharmacie. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Lille 2.

Mme le Docteur Roussel Céline. Docteur en médecine générale ; allergologue.

Mr le Docteur Rebier François. Pharmacien titulaire, Hem.