

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

**Soutenu publiquement le 10 Juin 2016
Par Mr SWIDERSKI Mathieu**

**Impact de l'allergie aux bêtalactamines dans la prise en charge des affections
communautaires en pédiatrie : champ d'action du Pharmacien d'Officine.**

Membres du jury :

Président : Mr GRESSIER Bernard
Professeur de Pharmacologie – Faculté de Pharmacie de Lille
Pharmacien biologiste, praticien hospitalier – CH Armentières

Assesseur : Mme ROGER Nadine
Maître de Conférence en Immunologie – Faculté de Pharmacie
de Lille

Membre extérieur : Mr LEROY Michel
Pharmacien titulaire d'Officine à Leforest



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
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

| | |
|----------------------------------|---|
| Président : | Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE |
| Vice- présidents : | 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 : | Professeur Damien CUNY |
| Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur : | Professeur Bertrand DECAUDIN |
| Assesseur en charge de la pédagogie | Dr. Annie Standaert |
| Assesseur en charge de la recherche | Pr. Patricia Melnyk |
| Assesseur délégué à la scolarité | Dr. Christophe Bochu |
| Assesseur délégué en charge des relations internationales | Pr. Philippe Chavatte |
| Assesseur délégué en charge de la vie étudiante | 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 |
| M. | DUBREUIL | Luc | Bactériologie |
| 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. | GESQUIÈRE | Jean-Claude | Chimie Organique |
| 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 déontologie pharmaceutique |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHÉRAERT | Eric | Droit et déontologie 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. | 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 |
| 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 |
| Mme | HOUSSIN-THUILLIER | Pascale | Hématologie |
| 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 | 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. | 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) |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------------------------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et déontologie 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 déontologie pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|-----------|--|
| Mme | BERTOUX | Elisabeth | Pharmacie Clinique - Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| M. | FIEVET | Pierre | Information Médicale |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | WATRELOS | Michel | Droit et déontologie pharmaceutique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------|-----------|---------------------|
| Mme | DROUET | Maryline | Pharmacie Galénique |
| Mme | GENAY | Stéphanie | 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.

« C'est la pénicilline qui guérit les hommes, mais le bon vin qui les rend heureux. »

Sir Alexander Fleming (1881-1955)

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



A Monsieur le Professeur Bernard Gressier,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et pour la qualité de vos enseignements tout au long de mon parcours universitaire.

Sincères remerciements.

A Madame le Professeur Nadine Roger,

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour avoir encadré la réalisation de cette thèse et de la juger. L'intérêt que vous avez porté à mon travail, votre aide précieuse ainsi que vos conseils et vos connaissances ont permis l'aboutissement de cette thèse.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Michel Leroy,

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury. Je tenais à vous remercier pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant mes années d'études, pour votre accueil dans votre officine ainsi que pour vos qualités humaines.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A ma famille,

A mes parents, pour votre présence et votre soutien tout au long de ces années d'études. Merci de m'avoir encouragé sur cette voie qui aboutit à ce jour.

A ma sœur, pour sa grande patience face à mon comportement ingérable durant la composition de cette thèse. Merci d'être là.. et le « mortier » pour 2017!!

A mes grands-parents, pour vos encouragements et votre bonne humeur.

A tous mes oncles et tantes, parrain et marraine, pour vos attentions à mon égard durant mes études. Je tiens fort à vous, merci d'être venus en ce jour.

Une pensée pour mon Wuja et mes tantes qui nous ont quitté. Vous êtes aujourd'hui présents dans mon cœur.

A mes cousins, cousines pour les moments de joie et de bonheur partagés ensemble.

A mes amis,

A la vieille équipe! Charlotte, Jean-Luc, Mickaël, Maël, Mathilde, Audéric, Tiffany, Xavier, Héloïse.

Pour tous ces bons moments passés et ceux à venir.

A mes sœurs de Fal' Anne-Charlotte, Louise et Orlane.
Pour les liens d'amitié qui nous unissent à vie. J'espère ne jamais vous décevoir.

A tous mes amis, ceux avec qui j'ai partagé les bancs de la fac. Merci à tous ceux qui sont présents et ceux qui n'ont pas pu se déplacer ce jour.

A l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Leroy,

Avec qui j'ai pris plaisir à travailler et à évoluer parmi vous.
Pour la gentillesse dont vous avez fait preuve et vos conseils qui m'ont permis de grandir professionnellement.
Je vous en remercie sincèrement.

Sommaire

| | |
|---|----|
| I.Introduction..... | 11 |
| II.L'Hypersensibilité allergique aux bêtalactamines : mécanisme – exploration – manifestations physiopathologiques..... | 13 |
| II.1.Généralités et définitions..... | 13 |
| a)Allergie..... | 13 |
| b)Atopie..... | 14 |
| c)Antigène..... | 15 |
| d)Allergènes..... | 15 |
| e)Immunogénicité | 16 |
| f)Haptène..... | 16 |
| g)Prévalence | 16 |
| II.2.Les molécules responsables de l'allergie en pédiatrie..... | 17 |
| a)Les Pénicillines..... | 17 |
| b)Les céphalosporines..... | 20 |
| c)Les inhibiteurs de bêtalactamases..... | 21 |
| II.3.Mécanisme allergique..... | 24 |
| a)Relation structure et propriétés antigéniques..... | 24 |
| b)Classification..... | 27 |
| c)Limites de l'allergie..... | 29 |
| II.4.Manifestations cliniques..... | 31 |
| a)Réactions cutanées..... | 31 |
| b)Réactions systémiques..... | 32 |
| c)L'asthme..... | 32 |
| d)Le choc anaphylactique..... | 32 |
| e)L'infarctus du myocarde..... | 33 |
| II.5.Approche diagnostic..... | 34 |
| a)Interrogatoire..... | 34 |
| b)Les tests allergologiques..... | 35 |
| c)Les tests en cours d'évaluation..... | 39 |
| III.Stratégie thérapeutique en ambulatoire et incidence sur la rémission des pathologies communautaires..... | 40 |
| III.1.Infections ORL..... | 40 |
| a)Pathologies fréquentes en pédiatrie..... | 40 |
| b)Recours aux antibiotiques..... | 46 |
| c)Modalités de prescription..... | 47 |
| III.2.Antibiothérapie et allergie..... | 53 |
| a)Recommandations..... | 53 |
| b)Diagnostic différentiel..... | 56 |
| c)Alternative thérapeutique..... | 57 |
| d)Surcout..... | 57 |
| III.3.Rôle du pharmacien dans la prévention et la dispensation..... | 58 |
| a)Prévention de la iatrogénie..... | 58 |
| b)L'allergie au comptoir..... | 59 |
| IV.Conclusion..... | 61 |
| V.Bibliographie..... | 62 |
| VI.Annexes et Figures..... | 66 |
| VI.1.Annexes..... | 67 |
| VI.2.Figures..... | 70 |

I. Introduction

En France, la pénicilline ainsi que les autres bêtalactamines sont les antibiotiques les plus prescrits dans le traitement des infections communautaires[1]. Ce volume de consommation en ville se rapporte en majorité pour le traitement des infections bactériennes des voies respiratoires. Ainsi cette famille d'antibiotique se retrouve être le fer de lance de la thérapeutique antibactérienne des prescripteurs en raison de leur efficacité rapide, de leur coût minime et de leur bonne tolérance.

Cependant, de nombreux patients présentent diverses réactions liées à la prise de ces antibiotiques. Ces réactions aux bêtalactamines se limitent le plus souvent à des manifestations cutanées voire digestives et peuvent néanmoins conduire selon certains cas à une symptomatologie plus grave de type angioedème (œdème de Quincke) ainsi que le choc anaphylactique pouvant engager le pronostic vital. Ces effets indésirables sont bien souvent étiquetés sous le terme d'allergie ou d'intolérance sans avoir fait l'objet d'une vérification étiologique. De plus, l'hypersensibilité aux bêtalactamines est la plus représentative des hypersensibilités médicamenteuses expliquant à elle seule plus de la moitié des allergies et constitue un motif fréquent de consultation pour les réactions cutanées notamment.

A partir de ce constat, les études mettent en avant le fait que le nombre croissant ainsi que la fréquence de ces réactions anaphylactiques constituent un problème de santé publique. Dans la littérature, certains praticiens affirment que ces données épidémiologiques sont sous évaluées du fait de la non déclaration systématique alors que d'autres estiment que ces allergies sont surestimées. L'enquête allergologique amenant au diagnostic repose sur l'interrogatoire, les examens biologiques et les tests cutanés. A noter que l'authenticité des allergies n'est pas toujours avérée si bien que la distinction entre réaction aigüe d'hypersensibilité immunologique et non immunologique n'est pas toujours franche. Il reste donc difficile pour les médecins généralistes et les autres spécialistes de prendre la décision de prescrire à nouveau ou non une bêtalactamine suivant le doute diagnostique, l'anticipation du risque encouru et l'indisponibilité des tests paracliniques en ambulatoire. En l'absence de recommandations officielles, l'éviction de cette famille semble acceptable d'un point de vue bénéfices/inconvénients au risque de soustraire des patients non allergiques en capacité de tirer avantage de ces antibiotiques pour les exposer à d'autres antibiotiques d'une efficacité moindre et susceptibles d'engendrer d'autres effets indésirables, avec un surcoût économique.

Face à ce problème de santé publique, il sera donc essentiel d'identifier de façon

précoce ces réactions afin de poser le diagnostic d'hypersensibilité aux moyens des tests actuels évitant les conséquences néfastes d'une réexposition. Ajoutons que l'entourage du patient rapporte parfois à tort une manifestation clinique inhabituelle pour une réaction allergique. Or le terme d'allergie sous entend un mécanisme immunologique. L'intérêt de la démarche sera de confirmer le diagnostic allergique d'origine immunologique en particulier chez les enfants, qui demeurent régulièrement exposés au cours de leur vie pour des prises en charge anti-infectieuses.

L'objectif de cette thèse est de retracer brièvement le mécanisme moléculaire conduisant à la réaction d'hypersensibilité allergique due aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines les plus couramment retrouvés en ville et de se focaliser sur les outils de détection des processus immunologiques mis en jeu afin de différencier les hypersensibilités immédiates et retardées. Dans un second temps, nous étudierons les attitudes de pratiques médicales lors d'une suspicion de réaction d'ordre allergique à la suite d'une prise d'antibiotique et les difficultés de confirmation, ainsi que la coopération interprofessionnelle avec le pharmacien afin de prévenir la iatrogénie et de s'attacher à dispenser les meilleurs soins possibles aux patients.

II. L'hypersensibilité allergique aux bêtalactamines : mécanisme – exploration – manifestations physiopathologiques

II.1. Généralités et définitions

a) Allergie

Historique

Afin de distinguer ce qu'est l'allergie, il convient de s'attarder sur quelques notions fondamentales historiques. La maladie allergique était connue depuis l'Antiquité et parmi les historiens de la médecine qui ont retracé les écritures, beaucoup ont transcrit que nos ancêtres avaient établi certaines observations décrivant la maladie que l'on connaît aujourd'hui. L'un des premiers cas connus de choc anaphylactique et décrit dans la littérature serait l'accident mortel du Pharaon Menès par piqûre de frelon au quatrième millénaire avant notre ère.

Des siècles plus tard, Heinrich Irenaeus Quincke, médecin interniste allemand ayant comme principal domaine d'étude la Pneumologie fut le premier en 1882 à décrire l'angioœdème, œdème qui portera son nom. Puis viendra au tour de Charles Richet et Paul Portier en 1901 de découvrir l'anaphylaxie, du grec *Phylaxie* qui signifie protection. Ce phénomène fût établi sur des expériences menées sur des chiens où ils effectuèrent des injections répétées à dose faible d'une toxine issue de l'anémone de mer (l'actinotoxine) en vue de prouver un effet protecteur des injections répétées. Malheureusement, ces animaux finirent par s'effondrer et mourir. Ces deux scientifiques ont été les fondateurs de la discipline d'allergologie puisque l'allergie comme pour sa variété explosive l'anaphylaxie, on retrouve les mêmes mécanismes de défense de l'organisme similaires, à savoir la réponse immunitaire rapide.

Le domaine de l'allergologie est une discipline très récente et c'est dans ce contexte de développement de l'Immunologie que deux pédiatres Clemens Von Pirquet et Bela Schick[2] créeront le terme d'allergie en 1906. Ils l'utilisèrent pour la mise au point d'une technique permettant d'étudier les réactions cutanées à la tuberculine. En effet, ils ont remarqué que les sujets ayant été en contact avec le bacille tuberculeux réagissaient différemment de ceux qui n'avaient jamais été en contact et présentaient une réaction cutanée inflammatoire suite à l'injection de la toxine du bacille tuberculeux. Cette observation physiologique fut nommée allergie tuberculinique, réaction biologique tardive apparaissant 24 à 48h après l'injection et prouve que les cellules de l'organisme, en particulier les lymphocytes gardent en mémoire le contact avec le bacille et développent une protection contre lui, laissant entrevoir le fondement de la vaccination BCG.

Pour mieux comprendre ce phénomène, l'allergie est l'opposé d'une carence de l'immunité où dans ce cas il existe une faillite des processus de défense

traduisant un état immunodéficiences, on peut citer une maladie d'actualité comme le SIDA induit par le virus VIH. Ici l'allergie est diamétralement opposée puisque les processus de défense outrepassent leur fonction en créant un processus inflammatoire à l'origine des différentes manifestations cliniques.

Définition

L'allergie se caractérise par une réaction immunitaire anormale (pathologique) et spécifique de l'organisme vis-à-vis d'une ou plusieurs substances étrangères habituellement inoffensives appelées allergènes[3]. Ces allergènes à l'origine de la réaction allergique sont des antigènes reconnus par erreur comme dangereux par l'organisme et vont engendrer des moyens de défense que sont les anticorps (immunoglobulines) d'une part et d'autre part les cellules spécialisées (mastocytes, éosinophiles, lymphocytes) déclenchant une série d'effets indésirables lorsque ces entités entreront en contact. L'allergie vient du grec *allos* qui signifie **autre**, et *ergon* qui signifie **action**.

Ces maladies allergiques reconnaissent des mécanismes immunologiques variés suivant les antigènes et sont en constante progression, classées au quatrième rang mondial des maladies par l'OMS.

Dans le cadre de cette thèse axée sur « l'allergie médicamenteuse » des bêtalactamines, la littérature et l'évolution des connaissances ont permis la modification de la terminologie. En effet, le terme « allergie » a été remplacé au profit de « l'hypersensibilité » car ces réactions immunitaires relèvent à la fois de mécanismes immunologiques (spécifiques à un antigène donné) et de mécanismes non immunologiques (réactions pseudo-allergiques). Pour clarifier la situation on parlera de réaction d'hypersensibilité immunologique ou non immunologique[4;5].

b) Atopie

Introduit en 1923 par Coka et Cook, l'atopie se définit comme une prédisposition génétique individuelle ou familiale[6] à produire des immunoglobulines E (IgE) spécifiques en présence d'un antigène.

Cette définition a quelque peu évolué dans les années 1970 grâce à Pepys qui présente l'atopie comme « l'anormale facilité à synthétiser des anticorps spécifiques de type IgE vis-à-vis d'allergènes naturels pénétrant dans l'organisme par voie naturelle ».

Au final, l'atopie est une maladie génétique se rapportant à un déséquilibre immunitaire vers un profil lymphocytaire Th2 se traduisant par une production excessive d'IgE spécifiques dirigées contre des allergènes naturels[7;8]. On assiste alors à une rupture de tolérance du système immunitaire.

La génétique de l'atopie repose sur une transmission polygénique avec l'intervention de différents acteurs cellulaires, protéiques (IgE) et médiateurs du chimiotactisme (interleukines, interféron) ayant chacun rôle programmé:

- la synthèse des IgE impliquant des gènes localisés sur le chromosome 5.

- les interleukines telles que l'IL4 et l'INF γ dépendent des gènes localisés respectivement sur les chromosomes 6 et 12.
- Les récepteurs aux IgE sont transcrits et dépendent des gènes présents sur le chromosome 11.

De plus, l'atopie laisse apparaître trois grandes pathologies qui sont la dermatite atopique, l'asthme, la rhinite et conjonctivite allergique avec des symptômes similaires à ceux de l'allergie d'où l'existence de confusion.

On estime que 10 à 15% de la population présente un terrain atopique avec des IgE spécifiques d'un allergène rencontré. Les patients sont donc simplement sensibilisés sans pour autant développer d'allergie. Cette sensibilisation latente peut être révélée par des tests cutanés et biologiques[9]. Cependant, ils présentent un risque plus élevé que les patients non-atopiques lors d'une exposition prolongée ou fréquente à un allergène.

c) Antigène

Les antigènes sont des substances étrangères à l'organisme non reconnues comme telles et capables de susciter une réponse immunitaire humorale ou cellulaire.

La réaction immunitaire dont le rôle est de protéger l'organisme peut devenir excessive et anormale, entraînant des pathologies. Les maladies allergiques sont des réactions d'hypersensibilité[7;10].

d) Allergènes

Ce sont des antigènes immunogènes et inducteurs d'une réponse particulière: l'allergie et ont la particularité d'être également immunogènes[7].

Ce terme désigne des antigènes portés par des éléments étrangers du soi, en capacité d'induire et d'activer une réponse immunitaire particulière du fait de la nature spécifique des anticorps[11] que sont les IgE.

Le degré du caractère antigénique en relation avec le caractère allergique dépend de l'isotype de l'immunoglobuline mise en jeu. On peut distinguer suivant la diversité[7;11;12]:

- les allergènes *majeurs*, qui sont reconnus par les IgE dans la majorité des patients allergiques et induisent un taux élevé de d'IgE dans cette même population. Ils sont donc définis sur des critères de fréquence et de puissance.
- les allergènes *mineurs*, n'entraînent une synthèse d'IgE que pour une minorité de la population allergique.
- les allergènes *recombinants*, quand à eux sont des allergènes obtenus par recombinaison génétique en transférant des gènes dans des micro-

organismes ou des cellules capables de produire des protéines allergéniques.

e) Immunogénicité

L'immunogénicité est la capacité d'induire la production d'effecteurs de la réponse immune. A noter qu'une substance peut être antigénique et non immunogénique.

Certains antigènes comme les haptènes ne sont pas immunogènes (antigène incomplet) par eux mêmes, mais le deviennent en se combinant à d'autres antigènes. Le qualificatif s'applique pour le cas des bêtalactamines, qui, du fait de leur faible poids moléculaire, réagissent comme des haptènes[13].

f) Haptène

Substance généralement de faible poids moléculaire, incapable de susciter à elle seule la synthèse d'anticorps, mais pouvant devenir immunogénique et acquérir les propriétés d'un antigène vrai par couplage avec une protéine qui lui sert de support.

g) Prévalence

Les bêtalactamines sont la principale cause d'accident allergique médicamenteuse et notamment dans les allergies de type IgE dépendante. Classiquement, la fréquence de ces réactions suspectées allergiques restent difficile à identifier. On estime entre 2 et 12% la survenue des ces réactions et parmi cette population seulement 5 à 15% sont réellement atteints d'hypersensibilité médicamenteuse sur la base des résultats de tests cutanés[32].

Toutes ces réactions secondaires aux antibiotiques ne sont donc pas allergiques. En effet, beaucoup de réactions non immunologiques comme les réactions pseudo-allergiques possèdent une symptomatologie similaire aux allergies vraies. De plus, on écartera toutes les réactions liées au surdosage et les effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques, source de surdéclaration.

Depuis une vingtaine d'années, la proportion du nombre d'allergies vraies serait en constante augmentation sur la base des études épidémiologiques[7]. Cette augmentation est observable dans les pays industrialisés et touche particulièrement les enfants et jeunes adultes sans cause précise.

Parmi la population pédiatrique, on ne retrouve pas de différence liée à l'âge ou au sexe[47]. L'atopie n'est pas non plus un facteur de risque à l'allergie, cependant les sujets atopiques ont tendance à faire des réactions plus graves.

Plusieurs études à l'heure actuelle ont démontré qu'il existait un surcoût à utiliser des traitements alternatifs aux pénicillines au lieu de tester les patients.

II.2. Les molécules responsables de l'allergie en pédiatrie

Les bêtalactamines représentent une large classe d'antibiotiques comprenant les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames, ainsi que les carbapénèmes. Dans le cadre de cette thèse, nous nous occuperons uniquement de détailler les molécules prescrites et disponibles en ville et leur application en médecine générale.

a) **Les Pénicillines**

Mécanisme d'action:

Les pénicillines sont des bactéricides agissant directement sur la synthèse paroi bactérienne par inhibition de la transpeptidase, enzyme essentielle permettant la production du peptidoglycane. Le peptidoglycane, polymère majeur de la paroi confère à la bactérie sa rigidité et sa forme afin de lui assurer une résistance au forte pression osmotique de l'environnement.

Sous l'action des pénicillines, la synthèse du peptidoglycane est perturbée, la paroi bactérienne devient alors déficiente ce qui induit une morphologie anormale de celle-ci et finalement, la bactérie est détruite par lyse osmotique.

En médecine de ville, les pénicillines du groupe A ou Amino-pénicillines représentées par l'amoxicilline reste la molécule la plus prescrite en première intention mais doit s'accompagner d'une surveillance clinique minutieuse et faire l'objet d'un changement de traitement en cas de persistance ou d'aggravation des signes.

Indications:

Les indications des pénicillines et plus largement le groupe des bêtalactamines s'emploient dans différents cadres, que ce soit en probabliste, en prophylaxie ou lors d'infections documentées. Cette famille d'antibiotique est très largement utilisée pour le traitement des infections communautaires en raison de la variété de molécule disponible sur le marché, le recul suffisant sur leur utilisation, leur bonne tolérance ainsi que leur spectre bactérien vaste auquel peu de bactéries échappent.

Spectre:

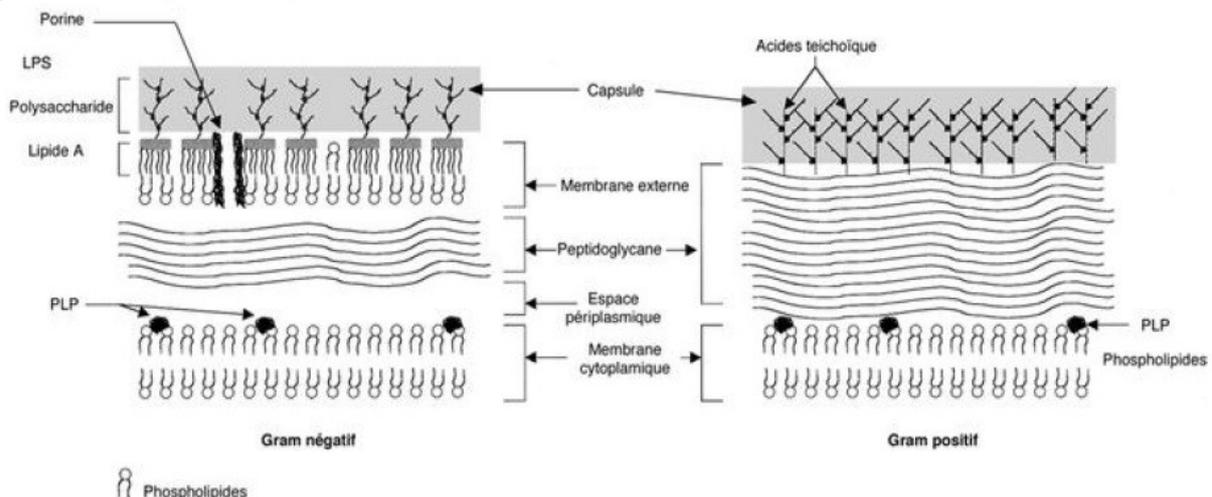
Le spectre d'action est large et reste commun à toutes les pénicillines. Elles sont actives sur les bactéries les plus courantes: staphylocoques, streptocoques, entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*.

Cependant, certaines bactéries présentent une résistance naturelle. Les bactéries à gram négatif possèdent une structure plus complexe en raison de l'existence

d'une membrane externe protectrice (figure1). Cette barrière est constituée d'une double couche phospholipidique assurant la perméabilité de nombreux antibiotiques et présente en son sein des protéines enchâssées: les porines qui sont des transporteurs de nutriments, de molécules hydrophiles ainsi que de nombreux antibiotiques dont les bêtalactamines. De plus, elles possèdent un espace péri-plasmique situé entre la membrane externe et la membrane cytoplasmique dans lequel on retrouve une fine couche de peptidoglycane, des nutriments permettant le fonctionnement du métabolisme et enfin des enzymes d'inactivation que sont les bêtalactamases, en charge d'ouvrir le cycle bêta-lactame afin de faire perdre l'activité de l'antibiotique, d'où l'apparition de résistances.

Pour rappel, les bactéries à gram positif ne possèdent qu'une seule membrane, la membrane cytoplasmique au dessus de laquelle s'implante une épaisse couche de peptidopgycane et facultativement une capsule externe(facteur de virulence).

Figure 1: Schéma comparatif des structures membranaires des bactéries à gram positif et à gram négatif.



Pharmacologie:

La pénétration des bêtalactamines dépend du type de bactérie (processus non enzymatique) et de l'acquisition de résistance secondaire par les bêtalactamases (processus enzymatique).

En effet, le passage est facile chez les bactéries à gram positif car le peptidoglycane est relativement perméable aux bêtalactamines. En revanche, chez les bactéries à gram négatif le passage préférentiel des bêtalactamines est assuré au travers des porines car le passage lipophile reste marginal. Les porines assurent le passage des molécules hydrophiles de taille modérée ou faible par diffusion passive avec une vitesse de diffusion qui varie selon: la taille de la molécule, les charges électriques et l'hydrophilie relative. La membrane externe induit donc un degré de ralentissement du passage des bêtalactamines.

De plus, chez les bactéries à gram négatif la survie des bêtalactamines est

conditionnée par le comportement des bêtalactamases dans le milieu périplasmique.

Effets indésirables, contre-indication, interactions médicamenteuses:

Les pénicillines peuvent induire des effets secondaires, communs aux bêtalactamines qui sont notamment les réactions allergiques, dont la fréquence varie 0,4 à 8% au cours des traitements. On distinguera les réactions immédiates, accélérées et retardées définissant chacune une cascade de symptômes propres en fonction de la chronologie.

Les réactions immédiates et accélérées définissent l'allergie vraie et contre-indiquent la prescription d'autres bêtalactamines et une consultation en allergologie sera indispensable afin de réaliser des tests cutanés et d'identifier le caractère allergique du patient contre-indiquant l'emploi ultérieur du ou des molécules concernées.

Les réactions retardées ne sont pas une contre-indication à l'utilisation ultérieure de pénicilline.

D'autres réactions toxiques dose-dépendante et prévisibles car les pénicillines sont néphrotoxiques par surcharge saline, provoquant une hypokaliémie avec une alcalose métabolique. Certaines pénicillines provoquent des néphrites tubulo-interstitielles. Enfin, la toxicité peut transitoirement s'observer au niveau hépatique avec augmentation des transaminases et phosphatases alcalines.

Dans l'ensemble, toutes les bêtalactamines sont éliminées par voie rénale. Les interactions entre pénicillines A et les autres médicaments vont se jouer par compétition au niveau de la filtration.

Les interactions sont résumées dans le tableau ci-dessous (Figure 2).

Figure 2: Tableau résumant les interactions médicamenteuses des pénicillines avec les médicaments à filtration rénale.

| Médicament coadministré | Conséquence(s) | Importance | Attitude |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------|
| Allopurinol (avec pénicilline A) | Risque accru d'éruption cutanée | Documentation + Importance + | À prendre en compte |
| Méthotrexate (avec pénicilline A) | Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate | Documentation + Importance ++ | Association déconseillée |
| Probénécide | Augmentation des concentrations plasmatiques des pénicillines | Documentation + Importance + | Intérêt limité en pratique |

b) Les céphalosporines

Mécanisme d'action, indications, spectre:

Le mode d'action des céphalosporines reste rigoureusement identique à celui des pénicillines en inhibant l'élaboration de la paroi. Les céphalosporines se sont imposées dans la thérapeutique et sont devenues d'un grand intérêt du fait de leur résistance face aux pénicillinases.

Les céphalosporines se distinguent selon leurs propriétés antibactériennes: les céphalosporines de 1ère génération (C1G); 2ème génération (C2G); 3ème génération (C3G). D'un point de vue biochimique (figure 4), le noyau des céphalosporines est un analogue à celui de la pénicilline. Cependant, le noyau bêtalactame fusionne avec une seconde entité (cycle dihydrothiazine) formant le noyau céphème avec la création de chaînes latérales R1 et R2. Les modifications sur ces radicaux sont à l'origine d'une grande diversité de molécules présentes sur le marché (figure 3), avec des propriétés pharmacocinétiques et spectres d'action qui varient.

Ainsi, les céphalosporines de 1ère génération (cefadroxil, cefalexine, cefaclor) présenteront une meilleure activité sur les bacilles à gram positif et une activité médiocre sur les bacilles à gram négatif (*Haemophilus influenzae*). Les céphalosporines de 3ème génération (par exemple ceftriaxone, cefixime, cefpodoxime) au contraire ont une meilleure activité sur les bacilles à gram négatif[14;15].

Figure 3: Tableau listant les principales molécules disponibles sur le marché.

| Céphèmes et oxacéphèmes ^a | | |
|--|--|---|
| <i>Céphalosporines de première génération</i> | | |
| Céfacloz | Alfatil®, Alfatil LP®, Alphalexine® (per os) | Relativement résistantes aux pénicillines |
| Céfadroxil | Oracéfal® (per os) | Peuvent être ainsi actives sur des souches résistantes aux pénicillines à large spectre |
| Céfalexine | Cefacet®, Céporaxine®, Keforal® (per os) | Détruites par les céphalosporinases de nombreux bacilles à Gram négatif |
| Céfapirine | Céfaloject® (i.m., i.v.) | Inactives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Céfatrizine | Céfaperos® (per os) | |
| Céfazoline | Céfacidal® (i.m., i.v.) | |
| Céfradine | Dexef®, Kelsef®, Zeefra® (per os) | |
| <i>Céphalosporines de deuxième génération</i> | | |
| Céfoxitine | Mefoxin® (i.v.) | Se distinguent des céphalosporines de première génération par une relative résistance à certaines céphalosporinases et un léger gain d'activité sur les souches sensibles |
| Céfotétan | Apacef® (i.m., i.v.) | Inactives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Céfuroxime | Zinnat® (i.m., i.v., per os) Cépazine® (per os) | |
| <i>Céphalosporines de troisième génération</i> | | |
| Voie injectable | | |
| Ceftizoxime | Cefizox® (i.m., i.v.) | Meilleure activité que les céphalosporines de deuxième génération sur les souches sensibles et résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases |
| Ceftriaxone | Ceftriaxone®, Rocéphine® (i.m., i.v.) | |
| Céfotaxime | Claforan® (i.m., i.v.) | |
| Ceftazidime | Fortum® (i.m., i.v.) | |
| Céfépime | Axépim® (i.m., i.v.) | Idem + activité étendue à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Cefpirome | Cefrom® (i.m., i.v.) | |
| Voie orale | | |
| Céfixime | Oroken® (per os) | Activité antibactérienne superposable aux céphalosporines de deuxième génération injectables |
| | | Inactives sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Céfotiam | Taketiam®, Texodil® (per os) | |
| Cefpodoxime | Orelox® (per os) | |

Effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses:

Les effets notables par les céphalosporines sont de nature digestive, avec l'apparition de troubles digestifs mineurs essentiellement tels que douleurs abdominales, diarrhées et nausées. On recense également durant le traitement quelques cas de pseudo-lithiase biliaire suite à des concentrations élevées de ceftriaxone.

Les réactions d'hypersensibilité sont exceptionnelles avec les céphalosporines, notamment pour les chocs anaphylactiques[17]. Les réactions sont d'ordre cutané (urticaires, éruptions morbiliformes) et plus rarement systémique avec fièvre et maladie sérique surtout observés pour les céphalosporines injectables.

Les interactions médicamenteuses avec les céphalosporines font suite à la prise d'anticoagulants oraux. En effet, il en résulte une augmentation des taux sériques d'anticoagulants oraux avec risque hémorragique. Ceci est observé avec la ceftriaxone notamment.

Les céphalosporines semblent être contre-indiquées aux nouveau-nés de moins de 15 jours en raison du risque d'ictère nucléaire par compétition pour la fixation sur les protéines sériques.

c) Les inhibiteurs de bêtalactamases

Mécanisme d'action:

L'émergence des mécanismes biochimiques de résistance a permis la découverte de substrat interagissant directement sur les bêtalactamases afin de détruire la prolifération de ces souches bactériennes résistantes. L'inactivation de l'antibiotique est contrée par la création d'inhibiteur suicide tel que l'acide clavulanique. Produit naturellement par *Streptomyces clavuligerus*, cette molécule va se fixer de façon irréversible sur les pénicillinases protégeant ainsi la pénicilline de l'inactivation.

Actuellement, il existe trois inhibiteurs de bêtalactamases utilisés en thérapeutique. L'acide clavulanique inhibe uniquement les penicillinases, ce qui le rend efficace sur des bactéries productrices de bêtalactamases de type pénicillinase alors que le tazobactam et le sulfabactam peuvent inhiber à la fois les penicillinases et les céphalosporinases[16].

L'acide clavulanique, associé à l'amoxicilline, est le seul inhibiteur de bêtalactamases à être prescrit dans le cadre des infections communautaires de l'enfant et de l'adulte.

Indications:

L'alternative thérapeutique qu'est l'association amoxicilline/acide clavulanique offre l'avantage d'être active sur un grand nombre d'espèces bactériennes. Ce choix va donc se justifier par le fait qu'une production de bêtalactamase est observée chez 90% des staphylocoques dorés, 70% des *Branhamella catarrhalis* et plus de 20% des *Haemophilus influenzae*[16] qui sont les principales bactéries impliquées dans les surinfections ORL.

Spectre:

L'acide clavulanique est une bêtalactamine à activité antibiotique très faible. Simplement, son association conjointe avec la pénicilline lui permet de restaurer le spectre initial de la pénicilline.

L'association amoxicilline/acide clavulanique, commercialisée sous le nom d'Augmentin* est la plus connue et la plus utilisée. Le spectre d'activité s'étend sur les bactéries produisant des pénicillinases quelles soient chromosomiques (*Klebsiella*, *Branhamella catarrhalis*) ou d'origine plasmidiques (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, entérobactéries..)[15;16].

On considère que le processus enzymatique de résistance (chromosomique ou plasmidique) influence la viabilité des bêtalactamines dans l'espace péri-plasmique. En effet, la résistance d'une bactérie à une bêtalactamine survient lorsque la concentration de l'antibiotique dans l'espace péri-plasmique est inférieure à celle requise pour assurer la covalence aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP) nécessaire à la destruction du peptidoglycane. Cette ingéniosité génétique permettant la résistance aux antibiotiques a fait l'objet d'études afin de comprendre l'information génétique des bactéries et de contrôler leur expression.

L'activité d'un antibiotique peut être prédite par le rapport entre sa vitesse de pénétration et sa résistance face à la dégradation des bêtalactamases péri-plasmiques.

- Si l'antibiotique est hydrolysable, il sera actif si sa vitesse de pénétration est supérieure à celle de l'hydrolyse par les enzymes. Mais il sera inactif si sa vitesse de pénétration est inférieure à celle de l'hydrolyse. (Ex: Amoxicilline)
- Si l'antibiotique est stable aux bêtalactamases, alors il sera actif même s'il diffuse mal. (Ex: C3G)
- Si l'antibiotique présente une bonne pénétration et une grande stabilité vis-à-vis des bêtalactamases, l'effet sera d'autant plus bénéfique. (Ex: cefepime)

Effets indésirables, contre-indications:

Les manifestations digestives sont les effets les plus couramment rencontrés. Compte tenu du spectre d'activité conjoint de l'association amoxicilline/acide clavulanique, elle sera susceptible d'induire un déséquilibre de la flore digestive avec des manifestations de type diarrhées, nausées – vomissements, douleurs abdominales.

De façon exceptionnelle, les amino-pénicillines associées aux inhibiteurs de bêtalactamases sont des antibiotiques qui sont susceptibles de provoquer des colites pseudo-membraneuses suite à la destruction de la flore endogène.

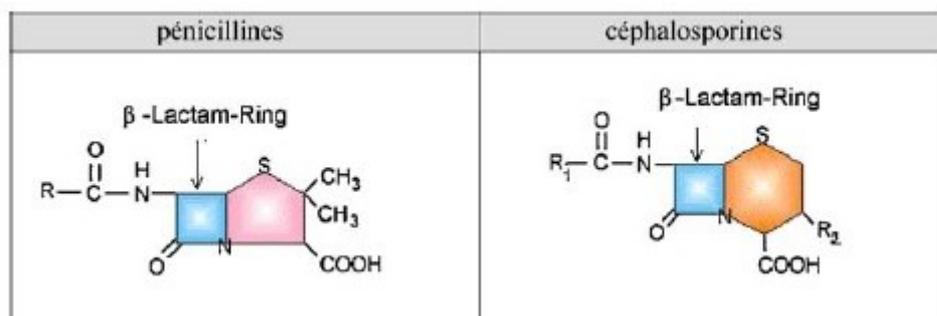
Plus rarement, quelques cas de cholestases et de cytolyses hépatiques ont pu être observés.

II.3. Mécanisme allergique

a) Relation structure et propriétés antigéniques

Du fait de leur faible poids moléculaire, les bêtalactamines vont se comporter comme des haptènes[13;17]. Ce groupe d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) se caractérise par une structure de base commune qu'est le noyau bêta-lactam (voir figure ci-dessous).

Figure 4: Représentations moléculaires des pénicillines et céphalosporines.



➤ Groupe des pénicillines:

L'appartenance à la famille des pénicillines est donc définie par la structure du noyau de base, apparentée à l'acide 6-amino-pénicillanique (6-APA) possédant un cycle bêta-lactame et un cycle thiazolidine.

Le noyau est bien entendu indispensable à l'activité antibactérienne, et se retrouve instable en milieu acide par inactivation enzymatique qui reste l'un des mécanismes de résistance des bactéries.

La diversité des molécules provient de la modification du groupement R (Figure 4) qui procure des propriétés bactériologiques, une protection vis-à-vis des mécanismes d'hydrolyse enzymatique (pénicilline M) et procure un élargissement du spectre (pénicilline A active sur les bacilles à gram négatif). Ces propriétés donnent naissance aux trois groupes de pénicillines: les pénicillines G (Oracilline*), les pénicillines M (Orbenine*) et les pénicillines A (comme l'une des plus utilisée, l'Amoxicilline).

Toutes les pénicillines sont des composés instables qui vont se dégrader spontanément en Benzyl-penicilloyl, entité plus stable. De même lors du métabolisme classique des pénicillines, l'ouverture du cycle bêta-lactam donne naissance au Benzyl-penicilloyl[13;18]. Ce métabolite principal est qualifié de déterminant **majeur** (95%), celui ci va se lier facilement aux protéines tissulaires et sériques pour créer un haptène immunogène responsable de la majorité des réactions allergiques.

L'ouverture du cycle thiazolidique permet la formation d'autres produits de dégradation que sont l'acide penicillanique, l'acide pénicillénique, l'acide

pénaldique. Ces métabolites forment ce que l'on appelle des déterminants **mineurs** car ils ne sont responsables d'une minorité des réactions d'hypersensibilités.

De plus, la dégradation de la chaîne latérale produit également d'autres métabolites pouvant devenir des agents sensibilisants.

➤ Groupe des céphalosporines:

Les céphalosporines sont des produits d'hémisynthèse issus de la céphalosporine G isolée à partir champignon *Cephalosporium acremonium*.

Toutes les céphalosporines ont pour structure de base le noyau céphème (ou acide 7-aminocéphalosporanique), comprenant un noyau bêta-lactam qui reste indispensable à l'activité et un noyau dihydrothiazine, avec l'existence de chaînes latérales R1 et R2. Premièrement, ces chaînes latérales vont conférer aux antibiotiques des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui vont modifier leur activité face aux germes. La chaîne latérale en R1 conditionne l'activité antibactérienne (résistance aux bêtalactamases) alors que la chaîne en R2 déterminera la cinétique. De cette façon, les céphalosporines sont moins sensibles à l'hydrolyse que les pénicillines et de ce fait, elles seront actives sur un spectre plus large que les pénicillines ne pourraient pas couvrir.

Secondairement, le groupement soufré accolé au noyau bêta-lactam est une dihydrothiazine qui se dégrade sur le plan chimique différemment des pénicillines. Les métabolites instables créés ne présentent pas la même analogie structurelle que le déterminant majeur et mineur des pénicillines. Cependant, les études cliniques mettent en avant la responsabilité des chaînes latérales des céphalosporines dans l'apparition des réactions allergiques: ce sont les déterminants **majeurs**.

➤ Réactions croisées:

Selon les données publiées, on insistait sur le fait que la réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines importante et l'allergénicité dépendait uniquement du cycle commun bêta-lactame. Suivant les études, leur fréquence varie entre 10 et 12% mais les études récentes ont retrouvé des valeurs bien inférieures de l'ordre de 0,1 à 2%[19].

Cependant, on sait que pour un patient allergique à la pénicilline, le risque de déclencher une allergie par une céphalosporine est augmenté de 4 à 8 fois.

Une méta-analyse[20] en a conclu que le risque pour un allergique à la pénicilline de faire une réaction à une C1G était augmenté. En revanche, il n'y a pas de risque significatif de réaction croisée avec les C2G et C3G.

Ainsi, l'hypersensibilité croisée des bêtalactamines est généralement due à une similarité structurelle des chaînes latérales et non du noyau bêta-lactam.

En effet, chez les patients allergiques on recense une réactivité de l'ordre de 15 à 40% lorsque les pénicillines et céphalosporines partageaient les mêmes chaînes latérales et une réactivité inférieure à 10% lorsque les chaînes étaient différentes[21].

b) Classification

Classification de Gell & Coombs:

Les hypersensibilités aux bêta-lactamines peuvent revêtir tous les types de classification de Gell & Coombs. Toutefois ce sont les réactions de type immédiat (type I) et les atteintes cutanées de type retardées (type IV) qui sont les plus fréquentes.

- Hypersensibilité de type I: c'est une réaction d'hypersensibilité immédiate IgE dépendante avec dégranulation des mastocytes et des basophiles. Les symptômes tels que: érythème diffus, urticaire, prurit, angioœdème, bronchospasme, hypotension artérielle surviennent dans les quinze minutes suivant l'ingestion ou l'administration parentérale.
- Hypersensibilité de type II: c'est une réaction dite cytotoxique mettant en jeu des anticorps de type IgG ou IgM et activation du complément. Cette hypersensibilité est rarement observée avec les antibiotiques. Le déterminant antigénique est présent sur la membrane cellulaire, soit c'est un haptène soluble, soit un antigène qui se fixe secondairement à la membrane cellulaire puis l'anticorps et le complément se fixeront consécutivement. Le symptôme le plus fréquent est l'apparition d'une fièvre isolée ou associée à une atteinte hématologique (anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie)
- Hypersensibilité de type III: appelée hypersensibilité à complexes immuns, cette réaction cutanée systémique apparaît après une latence de quatre à douze jours correspondant au délai de production des anticorps. Cette hypersensibilité regroupe des pathologies organiques et systémiques liées à des dépôts de complexes immuns: les manifestations organiques sont liées aux IgE, et par l'activation des mastocytes et basophiles par le complément; elles se caractérisent par un prurit suivi d'un érythème localisé au site d'injection de l'antibiotique. Les manifestations systémiques sont liées aux IgG et sont responsables d'une fièvre, d'une éruption cutanée, d'arthrites ainsi que d'adénopathies.
- Hypersensibilité de type IV: est une réaction retardée à médiation cellulaire observée 72 heures après la prise médicamenteuse, et résulte de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et lymphocyte T CD4+. Les symptômes sont variés, la manifestation la plus fréquente étant une éruption morbiliforme prurigineuse souvent bénigne. Exceptionnellement, on peut rencontrer une épidermolyse nécrotique, un syndrome de Stevens-Johnson voir une dermatite exfoliative.

Figure 5: Tableau récapitulatif des réactions d'hypersensibilités.

| Classification de Gell et Coombs étendue | Type de réponse immunitaire | Caractéristiques physiopathologiques | Signes cliniques | Délai habituel d'apparition des symptômes (après le début du traitement) ¹ |
|--|--|--|---|--|
| Type I | IgE | Activation des mastocytes et des basophiles | Choc anaphylactique Edème de Quincke Urticaire Bronchospasme | De quelques minutes à 1 heure après la dernière prise médicamenteuse |
| Type II | IgG et FcR ² | Cytotoxicité dépendant du FcR ² | Cytopénie | 5 à 15 jours |
| Type III | IgG ou IgM et Complément ou FcR ² | Dépôts d'immuns complexes | Maladie sérique Urticaires Vascularites Lupus induit | 7-8 jours pour la maladie sérique 7-21 jours pour les vascularites |
| Type IVa | Th1 (IFN γ) | Activation des monocytes | Eczémas | 5-21 jours |
| Type IVb | Th2 (IL-4 et IL-5) | Inflammation éosinophilique | Exanthèmes maculopapuleux et bulleux | 2-6 semaines pour le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ³ |
| Type IVc | Lymphocyte T cytotoxique (perforine, granzyme B, FasL) | Lyse des kératinocytes médiée par les lymphocytes T CD4- ou CD8- | Exanthèmes maculopapuleux, bulleux et pustuleux | Moins de 2 jours pour l'érythème pigmenté fixe 7-21 jours pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell |
| Type IVd | Lymphocyte T (IL-8/CXCL8) | Recrutement et activation des neutrophiles | Pustulose exanthématique aiguë généralisée | Moins de 2 jours |

¹sauf pour les réactions de type I

²FcR : récepteur membranaire cellulaire pour les immunoglobulines

³DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Classification de Levine:

Par ailleurs, lorsque l'on traite des réactions hypersensibilités médicamenteuses, on utilisera une autre classification que celle de Gell & Coombs: la classification de Levine[21] qui se base en fonction du délai d'apparition des symptômes [18;22] et des IgE:

- Les Réactions immédiates: sont des réactions IgE médiées et surviennent dans la première heure après ingestion du médicament. Les signes cliniques sont essentiellement de l'urticaire, de l'angioœdème et d'autres manifestations anaphylactiques: comme l'hypotension – bronchospasme – troubles du rythme – problèmes digestifs.
- Les Réactions accélérées: se manifestent entre la 1h et 72h et également par des signes d'urticaire et une réaction anaphylactique.
- Les Réactions retardées:sont des réactions non IgE médiées et surviennent 8 à 10 jours après le contact du médicament. Les manifestations sont pour

l'essentiel des réactions cutanées accompagnées de signes biologiques (néphrite interstitielle, anémie hémolytique..)

c) Limites de l'allergie

Tous les effets indésirables rencontrés au cours d'une antibiothérapie par bêtalactamine ne sont pas toujours d'origine allergique car l'allergie est une réaction d'hypersensibilité où s'initie un mécanisme immunologique. Très souvent, la distinction entre l'hypersensibilité allergique et non allergique est complexe car les manifestations cliniques peuvent être sensiblement proches.

Pour preuve, l'allergie vraie répond à des mécanismes biologiques et des signes cliniques reproductibles notamment par l'implication de cellules immunitaires (cellules T) et des immunoglobulines (IgE) dirigées contre les allergènes spécifiques des bêtalactamines[18]. Alors que les fausses allergies, vont elles simuler des réactions allergiques par un tableau clinique similaire et recruter des médiateurs chimiques identiques à ceux de l'allergie.

Cependant, toute réaction indésirable menée par l'organisme n'est pas forcément d'origine allergique. C'est le cas pour l'intolérance à un médicament, qui peut se manifester par des symptômes mimant ceux de l'allergie avec éruptions cutanées et troubles digestifs. Ces symptômes dépendant à la fois des composants pharmacologiques du produit et de la quantité administrée (surdosage). La frontière entre allergie et intolérance n'est pas toujours évidente. Pour exemple, la pénicilline peut entraîner des réactions anaphylactiques qui sont rares mais mortelles alors qu'aujourd'hui les pénicillines de synthèse engendrent très souvent des rash cutanés par un mécanisme non allergique.

Dans le même registre, l'intoxication d'un médicament peut se manifester à forte concentration et engendrer des effets toxiques mimant les réactions allergiques (anaphylaxie) faisant intervenir des IgE spécifiques.

Ces réactions sont qualifiées de réaction pseudo-allergiques. Les cellules impliquées sont les mêmes, les médiateurs chimiques le sont également. Simplement, les conditions de libération sont différentes puisqu'il n'existe pas de mécanisme immunologique[4] mais vont mimer des tableaux cliniques semblables (voir Figure 6) en plus d'un ou plusieurs médiateurs.

Ces réactions anaphylactoïdes (terme désuet) aux antibiotiques mettent en jeu un mécanisme pharmacotoxicologique par activation de cellules effectrices avec:

- libération non spécifique d'histamine
- activation du complément

Cette histamino-libération non spécifique va interagir avec les récepteurs des cellules impliquées dans l'hypersensibilité provoquant dans la plupart des cas des réactions cutanées (érythème, rougeur diffuse) avec parfois des douleurs

abdominales. Les signes cardiovasculaires sont rarement observés. Le relargage d'histamine est en lien avec un stress ou une modification de métabolisme de dégradation de l'histamine.

Figure 6: Résumé des manifestations cliniques allergiques et pseudo-allergiques.

| Réactions immunoallergiques | Réactions pseudoallergiques |
|---|--|
| <i>Choc anaphylactique</i> | <i>Choc anaphylactoïde</i> |
| <i>Urticaire</i> | <i>Urticaire</i> |
| <i>Œdème de Quincke</i> | <i>Œdème de Quincke</i> |
| <i>Rash (généralisé > localisé)</i> | <i>Rash (visage et décolleté plus évocateurs)</i> |
| <i>Purpuras</i> | <i>Symptômes cutanés ou généraux au soleil, au froid, à la pression, au stress</i> |
| <i>Dermatite atopique</i> | <i>Éruptions eczématoïdes</i> |
| <i>Eczéma de contact</i> | <i>Dermite orthoergique</i> |
| <i>Conjonctivites, kératites, uvéites</i> | <i>Conjonctivites, kératites, uvéites virales</i> |
| <i>Rhinites allergiques</i> | <i>Rhinites vasomotrices et rhinite non allergique à éosinophiles (NARES)</i> |
| <i>Polypose nasosinusienne (rare)</i> | <i>Polypose nasosinusienne (fréquente)</i> |
| <i>Bronchites « asthmatiformes » (spastiques) du jeune enfant</i> | <i>Bronchites virales du nourrisson « sans lendemain »</i> |
| <i>Asthme allergique</i> | <i>Asthme dit « intrinsèque »</i> |
| <i>Maladie cœliaque</i> | <i>Syndromes divers de malabsorption</i> |
| <i>Allergie aux protéines du lait</i> | <i>Intolérance au lactose</i> |

II.4. Manifestations cliniques

a) Réactions cutanées

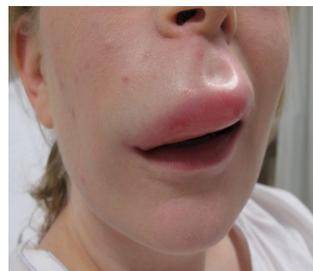
- Formes peu sévères:

L'**urticaire** isolée est le principal signe rencontré lors des réaction immédiates allergiques. Cette éruption cutanée mobile prurigineuse et fugace s'observe dans le cadre des hypersensibilité IgE médiées et notamment de type I[23].



Urticaire cutanée

Parfois isolé ou associé à l'urticaire, on assiste à l'apparition d'un œdème profond ou **angio-œdème** au niveau du derme et de l'hypoderme. Cette tuméfaction ferme et pâle s'accompagne d'une sensation de tension et déformant les tissus environnants sans impacter la santé du



Angio-œdème



Angio-œdème

patient. Le caractère de gravité de l'angio-œdème dépend entre autre de sa localisation. En effet, l'atteinte des voies aériennes (langue, pharynx, larynx) engendre l'angio-œdème et constitue un risque vital en cas de dyspnée ou dysphagie.

L'**exanthème maculopapuleux** (sans prurit) se caractérise par des macules rosées à rougeâtres et/ou des papules localisées épargnant les muqueuses et le visage. Cette réaction retardée est parfois rencontrée lors de toxidermie médicamenteuse par les antibiotiques du groupe des bêta-lactamines[24].

- Formes sévères:

Des cas de toxidermies bulleuses comme le **Syndrome de Lyell** et Stevens Johnson ont été décrits dans la littérature.

Cette nécrolyse épidermique est rare et se manifeste dans le cadre des allergies non immédiates. Le diagnostic nécessite une hospitalisation afin de contrer une défaillance multiviscérale.



Syndrome de Lyell

Pustulose exanthématiques généralisée est une réaction médicamenteuse rare pour lesquels les antibiotiques sont souvent incriminés (aminopénicillines). L'éruption est caractérisée par un érythème cutané rouge vif, œdémateux, et localisée au niveau du tronc et des grands plis. Il n'y a pas d'atteinte des organes internes, simplement un état fébrile est fréquemment associé.

Le **DRESS syndrome** ou Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms est également une réaction d'hypersensibilité sévère (réaction de type IV), caractérisée par une éruption cutanée ainsi qu'un état fébrile. Comme le montre dans l'intitulé, cette réaction est associée à la présence d'une éosinophilie marquée (>1 G/L) avec atteinte systémique qui fait la gravité de ce syndrome.



DRESS syndrome

b) Réactions systémiques

Les atteintes immuno-allergiques des organes provoquent un état fébrile avec une diminution de l'état général du patient. Le plus souvent un seul organe est touché, en général il s'agit d'une atteinte hépatique[25]. Parfois les poussées fébriles sont associées à des manifestations systémiques hématologiques (hyperéosinophilie, anémie, leucopénie, thrombopénie) ou rénales qui sont d'une exceptionnelle gravité.

c) L'asthme

Les crises d'asthme par allergie aux pénicillines ont été décrites dans la littérature.

Cependant, la gêne respiratoire isolée (laryngée ou bronchique) reste une composante majeure de l'hypersensibilité médicamenteuse. Dans le cadre du choc anaphylactique, les manifestations respiratoires comme le bronchospasme, la toux, dyspnée sifflante, l'œdème des voies aériennes sont les plus fréquentes et dégradent considérablement l'état général du patient.

d) Le choc anaphylactique

L'anaphylaxie est la forme la plus sévère de l'hypersensibilité immédiate. Souvent d'origine IgE dépendante, cette réaction se définit par une chute brutale de la tension artérielle ou l'atteinte d'au moins deux organes. Le choc anaphylactique affecte une multitude d'organes provoquant bronchospasme, des douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, pouvant aller jusqu'à la perte de connaissance.

Les formes graves suraiguës surviennent habituellement chez des patients présentant un terrain atopique et se déclarent soudainement, quelques minutes après l'administration intraveineuse du médicament. Dans ce cas, le choc anaphylactique est dominé par un collapsus cardiovasculaire sévère et souvent suivi de troubles respiratoires.

En parallèle, les formes moins graves constituent une symptomatologie plus édulcorée où le collapsus cardiovasculaire est moins prononcé et l'altération de l'état général est moindre.

Le décès par choc anaphylactique est très rare, la mortalité étant de l'ordre de 0,30%[26;40]

e) **L'infarctus du myocarde**

A la suite du déclenchement du choc anaphylactique, l'introduction d'un collapsus cardiovasculaire sévère va induire une vasoplégie, qui aura pour conséquence l'apparition de deux phénomènes que sont l'hypotension et l'effondrement du débit cardiaque. Ces conséquences cardiovasculaires sont eux même génératrices d'une altération des autres organes.

Le mécanisme déclencheur est le spasme des artères coronaires en réponse aux médiateurs de l'anaphylaxie.

II.5. Approche diagnostic

Dans le cadre d'une suspicion d'allergie aux antibiotiques, comme le cas des bêtalactamines, on cherchera à établir un diagnostic de certitude. Car, ce groupe d'antibiotique est fréquemment prescrit en première intention et nécessaire au traitement de nombreuses pathologies communautaires. En effet, il est donc impératif de poser le diagnostic afin de mettre en place des mesures de prévention.

Le principe d'éviction simple des bêtalactamines n'est pas suffisant. Par conséquent, la confirmation d'une hypersensibilité devra être établie en consultation spécialisée avec un interrogatoire et la réalisation de tests cutanés et de provocation.

a) **Interrogatoire**

La première étape menant au diagnostic d'hypersensibilité passe par l'interrogatoire. En effet, la recherche de critères d'imputabilité liés au médicament est menée afin que l'histoire clinique du patient soit compatible avec l'allergie médicamenteuse. L'interrogatoire doit être très détaillé, minutieux et doit apporter une description précise de la symptomatologie, de la chronologie des symptômes, des antécédents de prise de médicament de la même famille, des antécédents du patient ainsi que des critères de gravité.

Cependant pour les cas d'allergie médicamenteuse, l'interrogatoire aussi minutieux soit-il ne permettra que rarement de poser le diagnostic. La symptomatologie n'étant que peu spécifique, il reste difficile devant une suspicion d'allergie de se fier uniquement sur les données recueillies lors de l'interrogatoire.

Le médecin en consultation de ville aura un rôle capital car c'est lui qui pratiquera l'examen physique et décidera d'orienter le patient. Il va tout d'abord écarter les fausses allergies antérieures (diarrhées suite à la prise amoxicilline/acide clavulanique par exemple) lors de l'entretien et dans ce cas les bêtalactamines pourront être prescrites ultérieurement. Où il détectera immédiatement toute allergie vraie. En cas de doute, le bilan allergologique sera affiné chez le spécialiste car ce doute entraîne souvent à tort une contre-indication de médicament mis en cause, dont les conséquences peuvent être néfastes: surcoût possible lors de l'emploi d'alternative thérapeutique au risque de sélectionner des souches résistantes, source d'angoisse et d'attention constante afin d'exclure une allergie potentielle.

Seul un diagnostic formel d'allergie permet la mise en place de mesures adaptées de prévention et de traitement afin que le patient soit informé et éduqué pour la compréhension de sa pathologie ou son absence de pathologie. Dans tout les cas, cette démarche repose sur la réalisation de tests.

b) Les tests allergologiques

Le diagnostic d'hypersensibilité aux bêta-lactamines repose sur deux principales voies d'exploration:

-D'une part, les tests d'explorations in vivo tels que les tests cutanés qui sont l'outil de base du diagnostic. Ils sont réalisés à distance de l'épisode présumé allergique avec un délai d'au moins six semaines voir trois mois après les symptômes. Selon les études, la sensibilité et la spécificité des pricks test et intradermoréactions varient respectivement de 60 à 100% et de 30 à 98% pour les pénicillines[22]. En revanche, la sensibilité semble plus élevée avec les céphalosporines avec une estimation entre 76 à 85%[27] et une spécificité de 60%.Lorsqu'un test cutané revient positif le patient est déclaré allergique aux bêta-lactamines. Dans le cas contraire, un test de provocation sera effectué.

-D'autre part, les explorations in vitro telle que la détection des IgE spécifiques par méthode immuno-enzymatique; les test d'activation des basophiles..

Cette démarche standardisée permet de diagnostiquer avec certitude les patients allergiques aux bêta-lactamines et permet donc aux patients qui ne le sont pas de pouvoir employer sans crainte les bêta-lactamines.

- Tests cutanés:

Prick tests

Les prick tests permettent de démontrer la présence d'IgE spécifiques portés par les mastocytes et basophiles cutanés après contact avec l'allergène suspecté. Une libération d'histamine débute après 5 minutes et atteint son maximum à 20-30 minutes. L'histamine est le principal médiateur de cette réaction même s'il existe d'autres molécules qui pouvant jouer un rôle comme la neurokinine A, la substance P, le monoxyde d'azote, et CGRP « calcitonin gene-related peptide ».



Prick test

On teste tout d'abord la réactivité de la peau avec un témoin positif (contenant de l'histamine) et un témoin négatif (diluant d'allergènes testés) afin de vérifier l'absence de réaction locorégionale à l'origine de faux positifs.

Une fois cette vérification effectuée, on dispose une goutte d'allergènes sur le bras, l'avant bras ou le dos en évitant les endroits où résident des lésions cutanées. Les concentrations maximales d'allergènes à utiliser sont rappelées dans les recommandations portées par L'ENDA[28] et se composent de la Penicilloyl Polylysine (PPL) et d'autres déterminants mineurs (MDM).

Puis une effraction épidermique est réalisée à l'aide d'une aiguille hypodermique qui traverse les gouttes d'extraits allergéniques déposés sur la peau.

Après 20 minutes, on procèdera à la lecture du test: il sera considéré comme positif si son diamètre est supérieur à 3 mm ou si son diamètre est supérieur ou égal à la moitié du diamètre du témoin positif.

Intradermoréactions

L'IDR est une injection au travers du derme d'une quantité de 0,02 à 0,05 ml d'un allergène donné. L'injection se réalise toujours sur les faces antérieures du bras ou du dos. Les concentrations maximales à utiliser sont décrites dans la littérature[28] et seront adaptées en fonction des signes de gravité du patient.



Intradermo-réaction

En effet, les concentrations injectées sont plus importantes et pour cela l'état clinique du patient sera vérifié tout au long de la procédure afin d'il ne développer pas de signes spécifiques comme l'asthme, ou signe de choc anaphylactique. Dans ce cas, la procédure sera arrêtée et le diagnostic de contre-indication sera posé.

L'injection est réalisée à l'aide d'une seringue à tuberculine en induisant immédiatement une papule mesurant environ 3 à 5 mm en forme de « peau d'orange ».

La lecture du test est examinée pour les réactions immédiates 15 à 20 minutes après l'injection et à 24h et 72h pour les réactions retardées.

L'apparition d'un érythème avec une papule d'un diamètre d'au moins 3 mm est retenu comme témoin d'une réaction positive, que l'on qualifie généralement par des croix (+;++;+++).

Si l'IDR est négative, le spécialiste prolongera l'investigation par la réalisation d'un test de provocation oral ou intraveineux.

Patch tests

Les patch tests seront indiqués pour les réactions de type retardé ou si la chronologie des événements reste vague.

Le principe de ce test est de reproduire une lésion cutanée d'hypersensibilité retardée (érythème, vésicules d'eczéma..) en mettant en contact la peau avec un allergène pendant 72h.



Patch test

Le matériel utilisé ici est un disque support contenant l'allergène (antibiotique) associé à une rondelle isolante et un adhésif hypoallergénique. Les patch-tests sont appliqués sur le dos en zones paravertébrales sur peau saine. L'exposition prolongée par l'occlusion permet une excellente réaction d'hypersensibilité retardée.

La lecture est faite là aussi de la même façon, à 48 heures, 30 minutes après avoir enlevé les tests puis à 72 ou 96 heures. La cotation de lecture suit les règles de l'ICDRG « International Contact Dermatitis Research Group » :

(-) : réaction négative;

(+ ?) : érythème discret : réaction douteuse;

(+) : érythème infiltration discrète et papules éventuelles : faible réaction ;

(++) : érythème, infiltration, papules et vésicules : réaction importante;

(+++): érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes, parfois bulle : réaction très importante ;

(Ir) : aspect irritatif.

- Dosage des IgE spécifiques:

Les tests cutanés sont surtout intéressants pour éliminer les réactions graves IgE médiées. A noter que ces tests n'ont aucune utilité dans les réactions non médiées par les IgE, comme par exemple les réactions à complexes immuns.

En revanche les réactions où l'histoire clinique est moins claire, les tests seront insuffisants pour conclure sur la présence ou l'absence d'allergie. Le dosage des IgE devient dans ce cas une aide précieuse.

En l'état actuel, le dosage des IgE sériques spécifiques est peu intéressant car il n'est ni assez spécifique, ni assez sensible pour apporter une réponse fiable en routine[8;18]. Mais ce dosage trouve toute sa place lorsqu'il est associé aux tests cutanés car le couple dosage IgE – tests cutanés permet d'éliminer les réactions graves et d'écarter la majorité des fausses allergies.

Même si ce dosage est controversé, en partie dû à son prix élevé les recommandations de la HAS publiées en 2005 maintiennent l'intérêt dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse.

Le dosage des IgE spécifiques aux pénicillines et plus largement aux bêtalactamines (par la méthode RAST) reste limité car cette méthode n'est disponible que pour un nombre restreint de molécules (amoxicilline, cefaclor..) [18]. Ce dosage ne permet pas d'établir le diagnostic de l'allergie, mais permet par contre dans le cadre d'un contexte clinique évocateur de préciser le mécanisme dans le cas où les tests cutanés ne sont pas validés[29].

Le dosage in vitro des IgE spécifiques a pour avantage d'être simple à réaliser et d'éviter la survenue de réaction chez les patients. Même si les allergologues

préfèrent réaliser directement un test de provocation oral en cas de tests cutanés négatifs.

- Test de provocation:

Le test de provocation par voie orale (TPO) est utilisé pour mettre en évidence une allergie médicamenteuse non dépistée par les tests cutanés. Ce test consiste à administrer progressivement des doses croissantes de médicament jusqu'à une dose cumulée finale correspondant à la thérapeutique quotidienne. La voie orale sera toujours privilégiée. La dose à administrer sera réalisée en milieu hospitalier, avec une équipe formée et proche d'un service de réanimation afin de minimiser le risque encouru par le patient, car les réactions lors d'un TPO sont potentiellement sévères. En effet, ces réactions peuvent aller du simple urticaire au choc anaphylactique[11;18]. On donnera au patient des doses thérapeutique en surveillant le patient pendant les 24 à 48h voir jusqu'à 72h (au domicile) après l'administration du traitement.

Seul le test de provocation permet d'établir de façon certaine le diagnostic de l'allergie et selon les recommandations européennes, le TPO médicamenteux fait partie intégrante de la démarche diagnostic des allergies aux bêtalactamines. Cependant ce test est de réalisation longue puisqu'il ne permet de tester qu'un seul allergène au cours de la séance et devra être réservé aux situations cliniques complexes seulement si l'histoire clinique reste peu suggestive et que les tests cutanés n'ont pas permis l'identification formelle.

Les objectifs du test de provocation orale sont donc:

- d'exclure de manière définitive l'imputabilité du médicament devant une histoire clinique peu évocatrice.
- d'éliminer une réaction croisée entre médicaments d'une même famille.
- d'établir définitivement la responsabilité du médicament lorsque les tests cutanés sont négatifs.
- et enfin de proposer une alternative thérapeutique[30].

Une fois le test réalisé, différentes mesures seront à prendre en fonction des résultats:

Si le test de provocation est négatif:

Le patient ne présente donc pas d'allergie de type immédiate au médicament testé. Cependant une allergie retardée peut apparaître, pour cela plusieurs précautions sont à prendre notamment la prescription d'une ordonnance d'urgence sur laquelle figure un corticoïde et un antihistaminique avec la remise au patient d'une feuille de conduite à tenir en cas de réaction ultérieure.

L'investigation sera poursuivie par la poursuite du traitement antibiotique afin de déceler les réactions retardées.

Si le test de provocation est positif:

Si le patient s'avère positif au test, il sera remis au patient une carte d'allergique contre-indiquant la classe de la bêtalactamine testée. On proposera également de réaliser un autre test mais cette fois-ci sur une autre sous-classe de bêtalactamines (test de provocation orale à la céfazoline)

c) Les tests en cours d'évaluation

Ces tests biologiques sont en cours d'étude dans l'optique de proposer une alternative au test de provocation afin de diminuer les risques pour le patient. Pour l'instant, ces tests ne sont pas recommandés en pratique courante par la société d'Allergologie et d'Immunologie clinique, ni par les allergologues français.

- Test d'activation et de dégranulation des basophiles:

Le test d'activation des basophiles semble être un test utile au diagnostic de l'allergie médicamenteuse, notamment pour les bêtalactamines[18].

Le test de dégranulation des basophiles n'est pas fiable en raison du faible nombre de basophiles circulants[13;31].

- Cytométrie de flux:

Ce test semble contribuer au diagnostic de l'allergie médicamenteuse, cependant la sensibilité pour les bêtalactamines reste trop faible[31].

- Test de prolifération Lymphocytaire:

Ces tests sont plus sensibles que les tests cutanés et de spécificité semblable. Néanmoins, ils ne peuvent être réalisés que dans de rares laboratoires spécialisés[13]. De plus, ce test ne permet pas toujours de distinguer une hypersensibilité pathologique d'une hypersensibilité physiologique. Ajoutons également que la positivité du test est présente chez tous les patients ayant présenté une réaction allergique immédiate[31] donc peu spécifique.

III. Stratégie thérapeutique en ambulatoire et incidence sur la rémission des pathologies communautaires

III.1. Infections ORL

Il est fréquent d'observer en pratique quotidienne des enfants qui pendant l'hiver passent d'une rhinite à une trachéite, à une otite, ou une bronchite... Ces enfants sont le plus souvent traités par antibiotique en probabiliste ou en curatif qui suppriment rapidement les symptômes.

a) Pathologies fréquentes en pédiatrie

- Rhino-pharyngite:

Cette affection appelée également rhume, est une infection virale et bénigne de la muqueuse de la cavité nasale [Annexe 1]. Cette pathologie très fréquente chez l'enfant de six mois à six ans en raison de sa forte contagiosité notamment en collectivité et de l'immaturité du système immunitaire.

Les symptômes débutent par un mal de gorge, l'apparition d'une toux pouvant persister jusqu'à 10 jours et éventuellement une fièvre modérée. Le nez se bouche puis une rhinorrhée apparaît, avec des sécrétions claires débutantes puis devenant épaisses et jaunâtres. Cependant, l'aspect purulent n'a pas de valeur de surinfection bactérienne.

La guérison spontanée de la rhino-pharyngite se fait en moins de 10 jours. Néanmoins des complications de surinfection bactérienne peuvent survenir; il faudra donc assurer l'éducation parentale afin de repérer les signes de complications comme une fièvre persistante, une otalgie ou une conjonctivite. Ils peuvent traduire l'apparition d'une otite moyenne aiguë purulente, d'une sinusite aiguë ou une conjonctivite purulente.

Les infections des cavités annexes au rhinopharynx et des fosses nasales nécessitent au préalable une infestation virale. L'agression virale est inductrice d'infections bactériennes qui colonisent très vite les cavités et deviennent pathogènes. Il s'agit essentiellement de trois bactéries, que sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Branhamella catarrhalis*.

Au niveau de l'oropharynx, une espèce est principalement impliquée: c'est le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (*Streptococcus pyogenes*)[33].

- Laryngite:

La laryngite aiguë sous-glottique est une inflammation du larynx due, le plus souvent à un virus [Annexe 2]. Elle survient généralement après un épisode rhinopharyngée ou un coryza. C'est la pathologie la plus fréquente chez l'enfant,

surtout entre 1 et 3 ans.

Un à deux jours après un épisode de rhino-pharyngite avec poussée de fièvre, l'enfant commence à présenter les premiers symptômes (voie enrouée, une toux et des difficultés respiratoires) qui s'installeront progressivement et le plus souvent la nuit. En effet, lors d'une laryngite, un œdème se forme sous la glotte manifestant une symptomatologie dyspnéisante chez le jeune enfant alors que chez l'adulte et les grands enfants, le premier symptôme sera la dysphonie. La respiration de l'enfant sera difficile et ralentie avec un bruit anormal.

La plupart des laryngites aiguës seront sans suite. Il arrive que chez certains enfants les laryngites soient récidivantes, devenant une source d'angoisse pour les parents; dans ce cas on cherchera des facteurs favorisants: reflux gastro-œsophagien, allergie..

La laryngite ne doit pas être confondue avec l'épiglottite, qui est une infection grave due à la bactérie *Haemophilus influenzae*. La symptomatologie est brutale avec hyperthermie supérieure à 39°C, une dyspnée et une dysphagie. Le danger provient uniquement du risque d'obstruction du larynx car l'enfant aura des difficultés pour respirer et déglutir correctement sa salive. Une hospitalisation sera envisagée afin de dégager les voies respiratoires par une intubation.

- Sinusite:

La sinusite est une inflammation de la muqueuse des sinus de la face suite à une infection virale ou bactérienne. Elle survient après un épisode de rhino-pharyngite et atteint le plus souvent les sinus maxillaires, et beaucoup plus rarement les sinus ethmoïdaux, frontaux et sphénoïdaux [Annexe 3]. Cependant, la pathologie sinusienne de l'enfant est différente de celle de l'adulte du au développement tardif de certains sinus de la face.

Sinusites maxillaires aiguës:

Les sinus maxillaires se développent chez l'enfant vers l'âge de 2-3 ans et sont une évagination des fosses nasales avec lesquelles ils communiquent largement et sont donc facilement remplis de sécrétions nasales. Les sinusites maxillaires sont en général paucisymptomatiques chez l'enfant, surtout avant l'âge de 10 ans. On retrouve un tableau clinique assez identique à celui d'un rhume classique: fièvre, obstruction nasale, puis mouchage purulent bilatéral, douleurs sous-orbitaires. Le diagnostic se précise lorsque la symptomatologie devient unilatérale avec mouchage purulent d'un seul côté, douleurs orbitales et céphalées intensifiées la nuit. En revanche, lorsque la symptomatologie reste bilatérale, il sera difficile de différencier un simple rhume trainant d'une sinusite maxillaire. Dans ce cas, une fibroscopie des fosses nasales ainsi qu'une

radiographie permettront de trancher.

Les germes responsables des sinusites aiguës de l'enfant sont dominés par *Haemophilus influenzae* et le *Streptococcus pneumoniae*. Un traitement antibiotique sera donc souhaitable afin d'éviter d'autres complications et pour le confort de l'enfant, la prescription d'anti-inflammatoire stéroïdien en traitement court et l'antalgique seront ajoutés.

Ethmoïdite:

La sinusite ethmoïdale survient au décours d'une rhino-pharyngite banale. Les signes d'une ethmoïdite non compliquée se confondent avec les symptômes d'une rhino-pharyngite fébrile et réagissent très bien aux traitements. En revanche, la symptomatologie des ethmoïdites extériorisées est bruyante avec un abattement de l'enfant et des complications oculaires. L'ethmoïdite est dite compliquée suite à la diffusion des sécrétions nasales au niveau de l'orbite et nécessitera une prise en charge hospitalière adéquate.

A l'examen clinique, une rougeur avec douleur à la palpation ainsi qu'une tuméfaction apparaît à l'angle interne de l'œil. Une obstruction nasale avec rhinorrhée purulente du côté de l'œdème, des céphalées et un abattement général de l'enfant s'ajoutent aux signes cliniques précédents. Il est habituel que l'enfant ait une hyperthermie.

Tout retard dans la prise en charge peut engendrer avant tout des complications oculaires avec un pronostic visuel engagé et des complications neurologiques (méningites, abcès sous dural).

Les bactéries responsables des ethmoïdites sont essentiellement l'*Haemophilus influenzae* et le *Staphylococcus aureus*. Le traitement reposera donc sur une antibiothérapie initiée par voie parentérale puis poursuivie en relais par voie orale.

Sinusite frontale et sphénoïdale:

Les sinusites frontales se manifestent par la présence d'un mouchage purulent unilatéral, d'une fièvre avec l'existence de douleurs frontales pulsatiles sus-orbitaires. L'évolution sémiologique des sinusites frontales est identique à celle des sinusites ethmoïdales avec le risque de complications oculaires et méningées.

Le portage bactérien des abcès est dû à la présence de *Staphylocoque pyogenes*, d'*Haemophilus* et de *Pneumocoque*.

Les sinus sphénoïdaux sont les cavités les plus profondément ancrées dans la structure de la face. A ce titre, les sinusites sphénoïdales sont en général

diagnostiquées lors de complications endocrâniennes et ophtalmologiques chez l'enfant. Ces sinusites se caractérisent par une sémiologie évocatrice et une bactériologie particulière.

Les signes cliniques se manifestent par des céphalées profondes retro-orbitales et intenses. On constate une absence de mouchage antérieur visible, l'écoulement sera postérieur (à l'arrière du nez) et purulent visible lors de l'examen de l'oropharynx par la présence d'un rideau de pus.

Les bactéries responsables sont essentiellement le genre *Haemophilus*, le *Pneumocoque* et le *Staphylocoque*. A coté des germes habituels on retrouve quelques anaérobies et un fort pourcentage de *Staphylococcus aureus*.

Ces sinusites dont l'évolution bactérienne nécessite la mise en place d'un traitement médical comportant un antibiotique et un corticoïde. Pour les sinusites sphénoïdales, l'association combinée d' amoxicilline-acide clavulanique et fluoroquinolone est envisagée[33].

- Otite moyenne aiguë:

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une infection de la cavité osseuse de l'oreille moyenne (caisse du tympan) qui débute au décours d'une rhino-pharyngite. L'histoire naturelle de l'otite est virale (adénovirus, rhinovirus, virus respiratoire syncytial, virus grippaux A et B..) puis il existe une surinfection bactérienne dans 70% des cas chez l'enfant, surtout avant l'âge de 3 ans.

On parle d'otite **congestive** en l'absence d'épanchement dans la caisse du tympan et d'otite **purulente** dans le cas contraire.

L'enfant va exprimer les signes d'une otite moyenne différemment selon l'âge.

S'il s'agit d'un grand enfant, il exprimera spontanément une otalgie avec une fièvre supérieure à 38°C. Chez un nourrisson, les symptômes seront plus atypiques: le comportement change (irritabilité, cris, pleurs nocturnes, difficultés à dormir), se frottera ou tirera fréquemment le pavillon de l'oreille atteinte. Il présentera également de la fièvre. De plus, la trompe d'Eustache joue un rôle primordial dans la migration des surinfections bactériennes vers la cavité tympanique car celle-ci connecte le nasopharynx à l'oreille moyenne.

Dans tous les cas, l'examen des tympanes est systématique même en l'absence de symptomatologie exprimée. Chez le nourrisson, l'examen est plus difficile que chez le grand enfant en raison d'un conduit étroit et encombré de débris cérumineux.

L'aspect du tympan à l'examen montre une cavité épaissie, infiltrée, perdant son aspect grisâtre et sa transparence pour prendre une couleur rouge lie-de-vin.

L'étiologie bactérienne des otites moyennes aiguës se partage à 80% d'espèces majoritaires comme *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*[34] et pour

20% d'espèces diverses (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*).

L'objectif du traitement est de soulager la douleur, de contrôler la fièvre mais aussi de prévenir les complications bactériennes par la mise en place d'un traitement antibiotique probabiliste.

Un traitement antalgique antipyrétique (paracétamol) sera recommandé en première intention, les anti-inflammatoires non stéroïdiens seront employés en seconde intention en raison d'une moins bonne tolérance.

Le traitement antibiotique se base sur les recommandations et sur la sensibilité des germes.

Chez un enfant <2 ans, un traitement probabiliste sera instauré d'emblée. L'antibiothérapie n'est pas recommandée lorsque l'OMA est congestive mais doit être réévaluée si les symptômes persistent. De même il y aura abstention thérapeutique, lorsqu'un enfant a plus de 2 ans et que la symptomatologie est peu bruyante. Une réévaluation doit être effectuée si il y a persistance ou aggravation des symptômes[34].

- Angine:

L'angine est une inflammation d'origine infectieuse des amygdales (en pratique courante on parlera d'angine rouge ou blanche selon l'aspect des amygdales). Elle est virale ou bactérienne. L'orientation par le test de diagnostic rapide (TDR) permettra de discriminer l'origine infectieuse et de mettre en place le traitement nécessaire.

L'angine est une maladie sans gravité. Elle se manifeste par un mal de gorge avec des difficultés à la déglutition et par une fièvre supérieure à 38°C. D'autres symptômes peuvent accompagner l'angine comme une toux, une rhinorrhée ou des troubles digestifs.

L'examen médical de la gorge permet de diagnostiquer l'angine par gonflement des amygdales qui sont rouges(angine érythémateuse) ou couverts d'un enduit blanchâtre (angine érythémato-pultacée).

Il existe deux grands types d'angines:

- Angine virale:

La grande majorité des angines sont d'origine virale; celles-ci sont liées à des adenovirus, des virus coxsackie et l'herpès virus. Le test de diagnostic rapide est négatif donc les antibiotiques ici sont inutiles et inefficaces. Cependant, le TDR est inutile avant 3 ans car la plupart des angines sont virales; il est recommandé de le pratiquer à partir de 3 ans.

Le traitement sera uniquement symptomatique afin de traiter la douleur et la fièvre par l'emploi d'un antalgique ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. L'emploi d'aspirine ou tout autre salicylé est à proscrire avant 12 ans afin d'éviter la survenue d'un syndrome de Reyes.

➤ Angine bactérienne à Streptocoque:

Certains signes peuvent orienter le diagnostic du médecin vers une angine à streptocoque du groupe A notamment par la présence de ganglions cervicaux gonflés et douloureux, une absence de toux et une fièvre supérieure à 38°C. Néanmoins pour affirmer le diagnostic, un TDR devra être pratiqué et revenir positif, cela signifiera que l'angine est due à la bactérie streptocoque et qu'un traitement par antibiotique doit être instauré.

b) Recours aux antibiotiques

Les habitudes de prescription tendent vers l'antibiothérapie dont le but est de lutter contre les germes présents ou susceptibles de se développer. Les antibiotiques sont la prescription médicamenteuse la plus fréquente en pédiatrie, et leur emploi nécessite d'autant plus de prudence. Car les conséquences de l'antibiothérapie se doivent d'être efficaces sur les infections bactériennes de l'enfant tout en limitant les effets indésirables et la pression de sélection sur des germes qui pourraient réduire ce potentiel anti-infectieux.

La prescription doit être réservée à des situations cliniques où son efficacité est démontrée[1;35]; notamment sur la connaissance des bactéries impliquées dans les infections, leur résistance et sur les études cliniques.

L'antibiothérapie est particulièrement mise à profit chez l'enfant, en particulier durant les premières années de la vie. Parmi les principales justifications de prescription d'antibiotique chez les médecins généralistes, on retrouve l'incertitude de confirmation diagnostic – la difficulté pour le médecin de réévaluer le patient 48h après – et la pression des parents afin d'instaurer un traitement rapidement[36].

Lorsque l'enfant présente une pathologie ORL, il existe souvent une connivence entre bactéries et virus si bien que le diagnostic de certitude reste incertain. En effet, les infections de la sphère ORL représentent restent les principaux motifs de consultations pédiatriques en particulier l'hiver. Elles sont donc à l'origine de prescriptions répétées et abusives de traitement antibiotique. En routine, on estime que 20 à 50% des prescriptions d'antibiotiques en ville sont non indiquées[37] au risque de provoquer un échec microbiologique (émergence de résistance bactérienne) et pharmaceutique (mauvaise tolérance).

Même si certaines contraintes de la médecine de ville sont à prendre en compte, une meilleure utilisation des outils de diagnostic (TDR pour le Streptocoque) ainsi que des plan de campagne menés dans le but de réduire la consommation d'antibiotiques[38] permettent de limiter la prescription injustifiée des antibiotiques.

De plus, les recommandations de la HAS précisent que les antibiotiques sont parfois prescrits inutilement et en particulier chez l'enfant. L'ANSM a donc publié des recommandations sur le bon usage des antibiotiques dans les infections ORL afin de guider les praticiens dans leur exercice.

Ainsi, nous pouvons lister les infections ORL de l'enfant ne n'imposant pas la prise d'antibiotique en première intention:

- OMA congestive
- Rhino-pharyngite avec rhinorrhée purulente
- Rhin sinusite aiguë virale
- Laryngite
- Angine avec TDR négatif

c) Modalités de prescription

Molécules disponibles sur le marché:

La liste ci-dessous recense l'ensemble des bêtalactamines disponibles sur le marché français. Afin d'assurer l'efficacité des antibiotiques, le traitement des infections rhinosinusiennes repose sur la connaissance des principales bactéries pathogènes impliquées, leurs résistances aux molécules et l'évolution du tableau clinique sous traitement.

Figure 7: Recensement des molécules disponibles sur le marché français.

| DCI | Principaux noms commerciaux |
|--|---|
| Péni G (benzylpénicilline) | Pénicilline G [®] , Biclinocilline [®] , Extencilline [®] |
| Péni V (phénoxy méthylpénicilline) | Oracilline [®] , Ospen [®] |
| Pénis M (semi-synthétiques) | |
| • cloxacilline..... | Orbénine [®] |
| • oxacilline..... | Bristopen [®] , Oxacilline [®] |
| Pénis A (aminopénicillines) | |
| • amoxicilline (± ac. clavulanique)... | Agram [®] , Amodex [®] , Amoxicilline [®] , Augmentin [®] , Bristamox [®] , Ciblor [®] , Clamoxyl [®] , Hiconcil [®] |
| • ampicilline (± sulbactam)..... | Ampicilline [®] , Totapen [®] , Unacim [®] |
| • bacampicilline..... | Bacampicine [®] , Penglobe [®] |
| • pivampicilline..... | Proampi [®] |
| Uréido & carboxypénicillines | |
| • piperacilline (± tazobactam)..... | Piperacilline [®] , Tazocilline [®] |
| • ticarcilline (± ac. clavulanique)..... | Claventin [®] , Ticarpen [®] |
| Céphalosporines de 1e génération | |
| • cefaclor..... | Alfatil [®] |
| • cefadroxil..... | Cefadroxy [®] , Oracefal [®] |
| • cefalexine..... | Cefacet [®] , Cefalexine [®] , Ceporexine [®] , Keforal [®] |
| • cefalotine..... | Cefalotine [®] , Keflin [®] |
| • cefapirine..... | Cefaloject [®] |
| • cefatrizine..... | Cefaperos [®] |
| • cefazoline..... | Cefacidal [®] , Cefazoline [®] |
| Céphalosporines de 2e génération | |
| • cefamandole..... | Cefamandole [®] , Kefandol [®] |
| • cefuroxime..... | Cefuroxime [®] , Cepazine [®] , Zinnat [®] |
| Céphalosporines de 3e et 4e générations | |
| • cefixime..... | Oroken [®] |
| • cefoperazone..... | Cefobis [®] |
| • cefotaxime..... | Claforan [®] |
| • cefpodoxime..... | Orelox [®] |
| • cefsulodine..... | Fortum [®] , Fortumset [®] |
| • ceftazidime..... | Rocephine [®] |
| • ceftriaxone..... | Pyocefal [®] |
| Carbapénèmes (Imipenem-cilastatine) | Tienam [®] |
| Monobactames (Aztreonam) | Azactam [®] |

Car la préoccupation est de déterminer la place optimale de la prescription des antibiotiques qui ne doit pas être systématique. A l'opposé, il est indispensable de définir les situations où l'antibiotique est nécessaire pour traiter la bactérie en cause. Pour cela, le choix s'appuie sur les recommandations actuelles et sur les propriétés pharmaceutiques des antibiotiques[36].

De plus afin d'assurer la bonne compliance des antibiotiques par voie orale chez l'enfant et de limiter ainsi l'émergence de résistances bactériennes, l'industrie pharmaceutique s'est penchée sur des facteurs d'acceptabilité comme le goût et la texture pour que la prise du médicament n'influence pas la durée du traitement et le nombre de prise par jour[39]. En effet, une diminution des taux sanguins et tissulaires des antibiotiques contribue à l'augmentation de la sélection de souches bactériennes résistantes. Chez l'enfant, l'administration par voie orale de l'antibiotique s'effectue donc sous forme buvable, avec d'autres facteurs d'acceptabilité améliorant considérablement la compliance.

Propriétés de l'antibiotique:

Le choix de l'antibiotique repose sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui permettent de prévoir l'efficacité de celui ci en fonction des CMI des bactéries. Ces propriétés mettent en évidence deux profils d'antibiotique: les antibiotiques concentration-dépendante et les antibiotiques temps-dépendant (cas des bêtalactamines)[36]. En pratique, ces paramètres permettent d'adapter le suivi thérapeutique pharmacologique en déterminant les posologies optimales et les modalités d'administration.

Ainsi, les pénicillines du groupe G ont un spectre étroit (cocci à gram + et certains à gram – non producteurs de bêtalactamases, bacilles gram + anaérobies) et sont inactivées par les pénicillinases. Les pénicillines du groupe M ont le même spectre d'activité que le groupe G et sont plus stables vis-à-vis des pénicillinases dû à leur encombrement stérique; leur indication s'orientera sur les infections à Staphylocoques[40]. Les pénicillines du groupe A et notamment l'amoxicilline sont également inactivées par les pénicillinases et possèdent un spectre d'activité plus large que celui du groupe G en couvrant les gram + (Streptocoques, Staphylocoques, Pneumocoques) et les gram - (*H. influenzae* entre autre).

Les céphalosporines, antibiotiques de la famille des bêta-lactamines possèdent une meilleure stabilité vis-à-vis des bêtalactamases des bacilles à gram négatif que les pénicillines. Cependant, le spectre d'action est beaucoup moins important pour les bacilles à gram positif.

Les staphylocoques résistants à la méticilline sont également résistants aux céphalosporines.

Indications et recommandations:

En pratique médicale, les prescriptions d'antibiotique sont justifiées par la fréquence des infections bactériennes de l'enfant au cours des premières années de la vie. Le plus souvent elle reste probabiliste dans un contexte où les infections sont mixtes. Pour cela, la HAS dans une fiche mémo de février 2014 précise les situations où l'emploi des antibiotiques reste nécessaire afin d'éviter les impasses thérapeutiques et de préserver leur efficacité.

L'épidémiologie bactérienne est variable suivant l'âge et la pathologie concernée[35], néanmoins les principales bactéries pathogènes retrouvées dans les infections rhino-sinusiennes aiguës sont *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Le *Staphylococcus aureus* et les anaérobies interviennent dans les formes compliquées[36].

Pour les infections rhino-pharyngées, l'écologie virale ne nécessite pas la prescription antibiotique[37]. En revanche, pour toutes les autres pathologies ORL où l'étiologie bactérienne est documentée la mise en place d'un traitement par antibiotique sera systématique afin de contrer d'éventuelles complications.

L'amoxicilline est le traitement le plus prescrit par les généralistes, avec ou sans l'association d'acide clavulanique suivant l'émergence des résistances bactériennes[41]. Les céphalosporines 2ème et 3ème génération sont également sollicitées dans le traitement de première ligne dans le cadre d'allergie à la pénicilline.

- Le traitement de l'OMA est guidé par la connaissance des souches bactériologiques impliquées (voir ci-dessus) et l'existence de facteurs de risque orientant vers des souches de sensibilité diminuée. En effet, la possibilité de croiser un *Haemophilus* producteur de bêta-lactamase ou un pneumocoque[33] de sensibilité intermédiaire impose des prises en charge différentes.

La symptomatologie clinique permet d'orienter l'agent responsable. La coexistence d'une otite associée à une conjonctivite purulente orientera le diagnostic vers une infection à *H. influenzae*. De même, qu'une otite fébrile supérieure à 38,5°C très algique orientera fortement vers un pneumocoque[33;36;42]

Selon les recommandations de l'ANSM d'octobre 2005 trois types de molécules seront privilégiées: soit l'association amoxicilline-acide clavulanique *per os* (80 mg/kg/j) en 3 prises ou d'une céphalosporine comme le Cefpodoxime proxétil (8mg/kg/j) en 2 prises ou Céfuroxime axétil (30mg/kg/j) en 2 prises également[42].

De plus, les critères d'initiation d'un traitement se font toujours selon l'âge: avant 2 ans, le traitement antibiotique est systématique, en revanche après 2 ans le traitement est initié que si la symptomatologie est bruyante.

- Le traitement de la sinusite aiguë maxillaire purulente sera motivé par l'examen clinique et les accords professionnels qui tendent vers deux attitudes[42]. En effet, un traitement sera initié d'emblée dans les formes sévères de sinusites purulentes et chez les enfants ayant des facteurs de risques cardio-respiratoires. Pour les formes moins graves, le bénéfice de l'antibiothérapie est discutable. Dans ce cas, l'arbre décisionnel consiste à surveiller et à réévaluer après 3-4 jours car le risque de complication est faible dans le cadre des sinusites maxillaires[33;43].

Un traitement antibiotique de 7 à 10 jours dirigé contre *H. influenzae* et le pneumocoque est souhaitable afin de précipiter la guérison[42]. L'ANSM recommande en première intention l'association amoxicilline-acide clavulanique (80 mg/kg/j) en 3 prises ou le cefpodoxime-proxétil (8 mg/kg/j) en 2 prises.

- Pour terminer, le traitement antibiotique visant à éradiquer l'agent responsable de l'angine bactérienne ne sera initié qu'après un TDR confirmant sa présence au niveau buccal[35]. Ainsi un TDR positif soutient l'étiologie d'un streptococque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) et justifie la prescription d'antibiotiques[35;42]. A l'inverse, un TDR négatif chez un enfant sans facteur de risque de Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA) ne nécessite pas d'investigation supplémentaire (Figure 8).

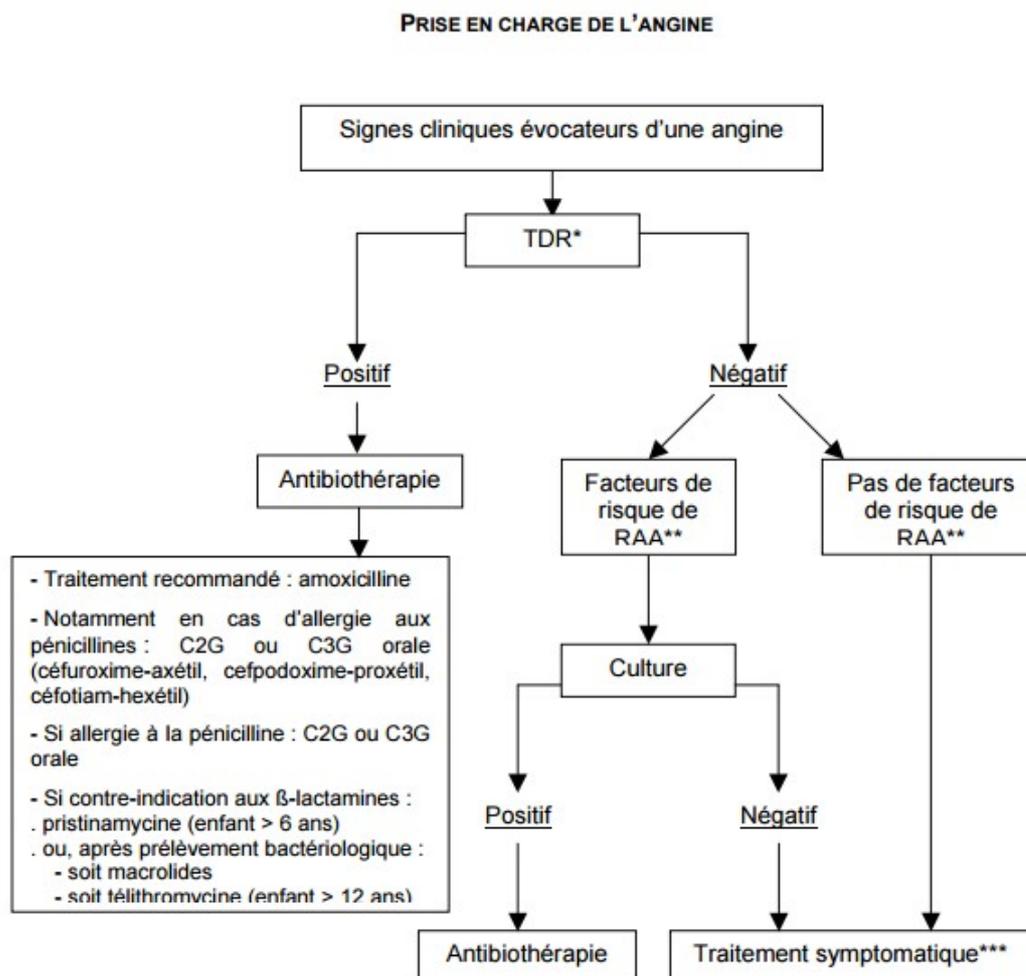
En effet, les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3-4 jours, toutefois elles peuvent donner lieu à des complications graves comme le RAA, une glomérulonéphrite aiguë et des complications septiques loco-régionales.

La justification d'un traitement antibiotique repose sur la symptomatologie et la prévention de complications post-streptococciques graves. Ainsi, le rationnel thérapeutique comprend l'emploi des aminopénicillines orales représentées par l'amoxicilline et les céphalosporines de 2ème et 3ème génération.

L'amoxicilline (50mg/kg/j en deux prises pendant 6 jours) est actuellement recommandée chez l'enfant avec un TDR positif[42] et constitue le traitement de référence en raison de la persistance de la sensibilité du SGA.

L'emploi des céphalosporines permet de raccourcir la durée du traitement afin d'améliorer l'observance: le céfuroxime-axétil (30 mg/kg/j en 2 prises pendant 4 jours) et le cefpodoxime-proxétil (8 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours). Cependant leur application doit être retenue préférentiellement pour les patients ayant une allergie à la pénicilline[35], de même que pour les macrolides et les synergistines.

Figure 8: Référentiel d'optimisation de la prise en charge des angines.



* Réalisation du TDR systématique chez l'enfant et si score de Mac Isaac ≥ 2 chez l'adulte

** Facteurs de risque de RAA :

- antécédent personnel de RAA ;
- âge compris entre 5 et 25 ans associé à la notion de séjours en régions d'endémie de RAA (Afrique, DOM-TOM) ou éventuellement à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée) ou à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA.

*** Antalgique et/ou antipyrétique.

Résistances:

Pour qu'une antibiothérapie soit efficace, elle doit être ciblée et respecter au mieux l'écologie bactérienne. C'est pour cela que la prescription doit être raisonnée en s'appuyant sur une démarche intellectuelle afin de rechercher les informations qui guideront le praticien vers un traitement approprié.

De plus, les traitements antibiotiques successifs de longue durée prescrits au cours de l'enfance contribuent à sélectionner des souches bactériennes résistantes, modifiant d'une part le pouvoir de guérison des antibiotiques et d'autre part entretiennent les symptômes conduisant à un échec thérapeutique.

Les résistances bactérienne documentées sont préoccupantes et proviennent

d'une pression de sélection aux antibiotiques ce qui démontre un problème de santé publique. Cette situation oblige les praticiens à étendre le choix des antibiotiques avec l'utilisation de molécules très actives sur de nombreuses espèces. Pourtant, les rares cas de complications des infections ORL chez l'enfant ne semblent pas être associés à une résistance des germes[36].

On estime que pour les otites moyennes aiguës, 30% des *H.influenzae* et 50% des pneumocoques sont devenus résistants malgré le fait que ces germes soient restés uniformément sensibles à la pénicilline depuis plus de 20 ans.

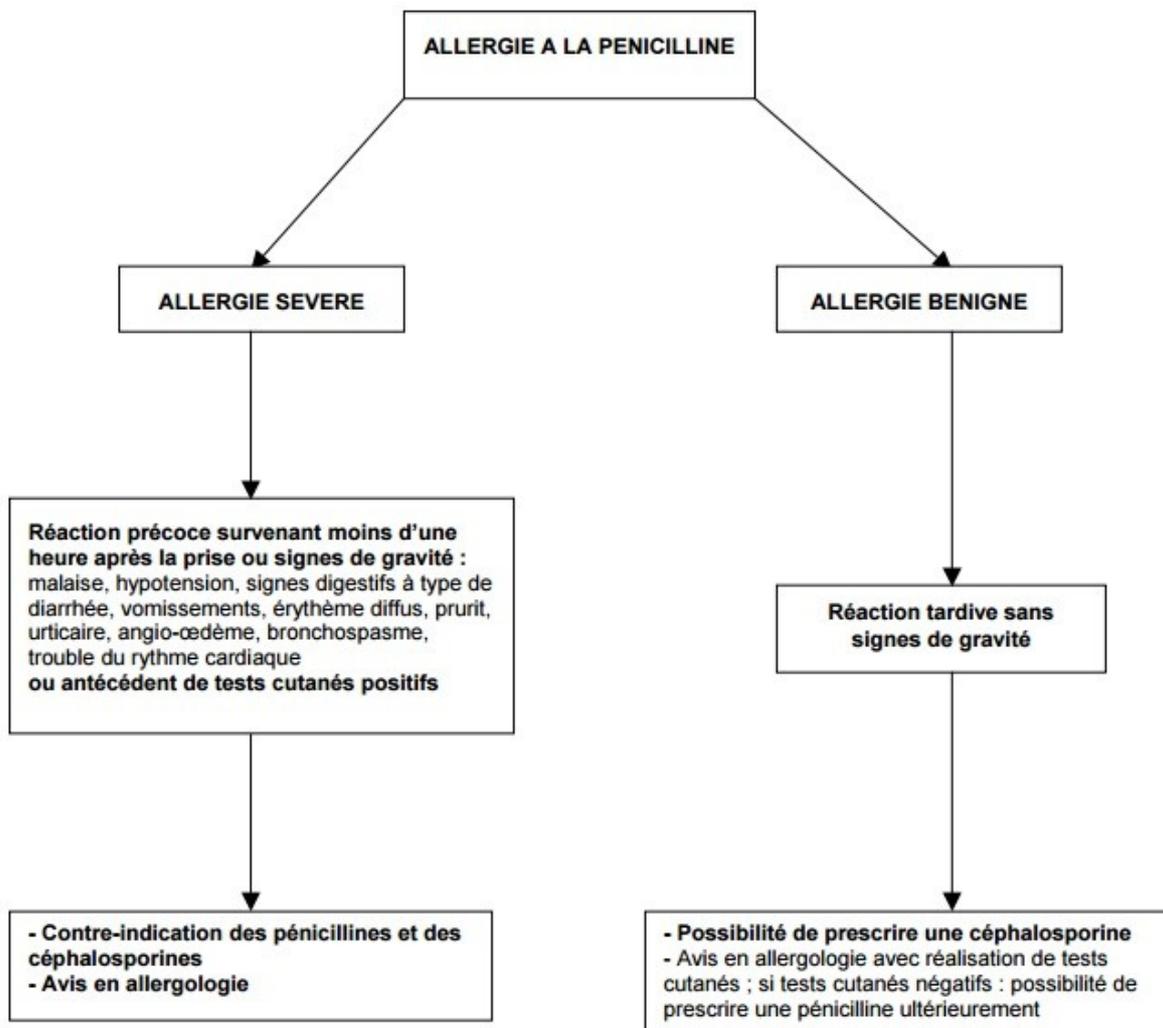
L'*H. Influenzae* est devenu résistant par production de bêtalactamase, alors que le pneumococque dit de sensibilité diminuée est résistant par défaut d'affinité des protéines liant les pénicillines et non grâce à la sécrétion de bêtalactamase.

III.2. Antibiothérapie et allergie

a) Recommandations

Arbre décisionnel:

Figure 9: Protocole décisionnel de prise en charge de l'allergie à la pénicilline.



Prise en charge de l'allergie:

Comme nous l'avons traité précédemment, l'interrogatoire constitue une étape essentielle au diagnostic[17;44]. L'interrogatoire spécifique du patient accompagné des parents permet de rechercher les éléments en faveur du diagnostic d'allergie et d'établir une consultation dédiée afin d'initier une démarche diagnostic et de fournir aux parents des explications sur la distinction entre la notion « d'intolérance » et l'allergie médicamenteuse[45].

La nature de la réaction, la chronologie et l'imputabilité du médicament doivent être soigneusement analysées pour qu'au terme de l'interrogatoire la suspicion

d'une allergie aux antibiotiques soit avancée.

L'exploration de la tolérance des traitements antérieurs par le médicament incriminé ou par des médicaments de la même famille est importante afin de rechercher une sensibilisation antérieure. Cette investigation a pour but d'évaluer la balance bénéfice/risque à la réintroduction de la molécule, autrement dit celui-ci ne représenterait pas une contre-indication formelle ou dans le cas contraire, afin d'éviter toute récurrence, le médicament sera contre-indiqué[Annexe 4].

L'ensemble des données de l'anamnèse amenant à affiner le diagnostic d'allergie est détaillé dans la (Figure10) ci-dessous:

Figure 10: Historique médical des patients et symptômes couramment rapportés.

Encadré 1: Données de l'anamnèse chez les enfants rapportant des réactions présumées allergiques aux médicaments et substances biologiques.

1. Nature et localisation (initiale et, éventuellement, secondaire) des symptômes :

- signes cutanés :
 - prurit isolé,
 - urticaire et/ou angio-œdème,
 - érythème polymorphe (bulleux ou non), érythrodermie, décollements cutanés spontanés ou au frottement,
 - rash : maculopapuleux, morbilliforme, etc. ;
- autres symptômes :
 - malaise, hypotension/choc,
 - gêne respiratoire (laryngée ou bronchique), dysphonie, dysphagie,
 - poussée fébrile,
 - arthralgies inflammatoires, etc.

2. Chronologie après le début du traitement :

- immédiate ($\leq 1-2$ heures) ;
- accélérée (≤ 48 heures) ;
- retardée (> 48 heures : combien de jours?).

3. Chronologie après la dernière prise (minutes ou heures?).

4. Durée de la réaction après l'arrêt du médicament.

5. Notion éventuelle de majoration des symptômes :

- d'un traitement à un autre ;
- lors des prises suivantes, au cours d'un même traitement.

6. Autres antécédents personnels médicamenteux :

- traitements antérieurs bien tolérés par le même ou d'autres médicaments de la même famille ;
- traitements postérieurs bien tolérés par d'autres médicaments de la même famille (lesquels ?) ;
- réactions à d'autres médicaments ou substances biologiques, en précisant leur type, leur chronologie et les substances en cause.

7. Divers :

- antécédents personnels : atopie, divers ;
- antécédents familiaux : réactions aux médicaments ou substances biologiques, divers (atopie, etc.).

Une étude[44] menée auprès des praticiens montre que la conduite face à la suspicion d'allergie est hétérogène. Les bêtalactamines peuvent déclencher toutes sortes de réactions allergiques ou non[46], et les attitudes de prise en charge sont différentes devant l'absence de recommandations.

Les médecins généralistes sont les premiers à être confrontés au suspicion d'allergie. Face à cette situation, leur réflexe est de chercher une alternative thérapeutique et non d'initier un bilan allergologique[47]. D'autant que les bêta-lactamines constituent le traitement de choix des infections courantes, ce qui contribue à engendrer un surcoût, et l'émergence de résistance lors d'alternatives. Les allergologues reçoivent essentiellement en consultation les patients adressés par le médecin généraliste afin de prouver l'existence d'une allergie.

Traitement d'urgence de l'allergie:

Les situations cliniques rencontrées sont l'urticaire superficielle et l'urticaire profonde sans atteinte de la sphère ORL[48]. Ces manifestations, en dehors du choc anaphylactique nécessite l'arrêt immédiat du traitement antibiotique et se jugulent par un traitement antihistaminique *per os* (première ou seconde génération) et/ou des corticoïdes[49]sur une courte durée de 3 à 5 jours. Cependant, la mise en route d'une corticothérapie reste controversée même si elle améliore rapidement les symptômes[25;49].

Les antihistaminiques sont toujours utilisés en première intention. Les molécules de première génération comme le dexchlorphéniramine (Polaramine*) ou la méquitazine (Primalan*) sont utilisés, mais conservent une composante sédatrice qui peut s'avérer utile notamment pour agir sur d'éventuels troubles du sommeil et l'anxiété[48]. Chez l'enfant, les antihistaminiques de deuxième génération comme la desloratadine et la lévocétirizine sont les plus utilisées en première intention car elles sont peu ou pas sédatrices (Figure 11).

Dans le cas plus rare, ces urticaires peuvent se généraliser et causer un choc anaphylactique. Cette prise en charge de l'urticaire aiguë compliquée s'effectue en milieu hospitalier[50] afin de démarrer les mesures de réanimation adaptées.

Dans les formes modérées, la corticothérapie par voie IM ou IV lente (béthaméthasone, dexaméthasone ou méthyl-prednisolone sera privilégiée avec l'ajout d'un antihistaminique en cas de besoin[48;50;54].

Les formes plus sévères (œdème de la glotte, dyspnée) nécessiteront l'administration d'adrénaline par voie intramusculaire (0,25 à 0,50 mg pouvant être renouvelée toutes les 15 min). Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'adrénaline IM est dosée à 0,01 mg/kg[51].

Figure 11: Liste des antihistaminiques prescrits chez l'enfant.

Exemples d'antihistaminiques utilisés chez l'enfant.

| DCI | Nom commercial | Galénique | Posologie chez l'enfant |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------|--|
| Loratadine | Clarityne® | cp = 10 mg, effervescent ou sirop | > 2 ans: Poids < 30 kg : 1 c.m. (5 mg)/j Poids > 30 kg : 2 c.m. (10 mg) en 1 prise/j |
| Desloratadine | Aerius® | cp = 5 mg, sirop | 12 ans : 1 cp/j ou 10 ml/j 1 à 5 ans : 2,5 ml (1,25 mg)/j 6 à 11 ans : 5 ml (2,5 mg)/j |
| Méquitazine | Primalan® | cp = 5 mg, sirop | < 40 kg : 1 c.m. de 2,5 ml (1,25 mg) par 5 kg de poids en 1 à 2 prises/j > 40 kg : 8 c.m./j en 1 à 2 prises 6-12 ans : 2,5 mg/10 kg de poids/j |
| Cétirizine | Virlix®, Zyrtec® | cp = 10 mg, solution buvable | > 2 ans à 6 ans : 5 mg/j (10 gouttes) > 6 ans : 10 mg/j (20 gouttes) |
| Lévocétirizine | Xyzall® | cp = 5 mg | À partir de 6 ans |
| Fexofénadine | Telfast® | cp = 180 mg | À partir de 12 ans |
| Mizolastine | Mizollen® | cp = 10 mg | À partir de 12 ans |
| Ébastine | Kestin® ou Kestinlyo® | cp = 10 mg | À partir de 12 ans |
| Bilastine | Inorial® | cp = 20 mg | À partir de 12 ans |

c.m. : cuillère-mesure ; cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale.

b) Diagnostic différentiel

Environ 10% des enfants rapportent des réactions présumées allergiques aux antibiotiques, les bêtalactamines étant les plus fréquemment incriminés (80% des cas). Parmi eux, seulement une minorité d'enfants (5 à 12%) présentent un bilan allergologique positif à ces anti-infectieux[52].

Le diagnostic d'allergie aux anti-infectieux repose sur l'anamnèse précise et les tests in vivo[18;52] (tests cutanés et test de réintroduction). Simplement, les enfants rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité aux bêtalactamines. Les réactions les plus fréquentes sont les rash maculopapuleux, les urticaires et les angio-œdèmes. Les autres réactions (anaphylaxie, érythème polymorphe, toxidermie sévère) et les maladies sériques sont plus rares[52].

Toutefois, les éruptions cutanées peuvent répondre à de nombreuses causes en particulier infectieuses, et principalement virales[53]. Les exanthèmes (éruptions cutanés) et érythèmes sont essentiellement chez l'enfant des maladies virales[24]. De ce fait, l'examen clinique ainsi que l'interrogatoire doivent être rigoureux afin d'identifier l'agent causal qu'il soit infectieux ou d'origine médicamenteuse.

Concernant l'anaphylaxie, de nombreuses situations cliniques peuvent évoquer un diagnostic différentiel[54].

Tout effet indésirable d'allure allergique au cours d'une prise médicamenteuse doit être considéré comme une réaction d'hypersensibilité jusqu'à preuve du contraire avec arrêt du traitement.

Enfin, dans les urticaires médicamenteuses d'origine allergique, les lésions

apparaissent dans les minutes ou les heures qui suivent la prise du médicament alors que dans les urticaires non allergiques, les lésions peuvent apparaître plusieurs jours après.

c) Alternative thérapeutique

Le choix du remplacement d'une bêtalactamine par un antibiotique d'une autre classe n'est pas si aisé. Cependant, la réponse aux tests conditionne la conduite ultérieure. En effet, le prick test négatif permet la réintroduction des bêtalactamines[44;49].

Les recommandations concernant les bêtalactamines doivent être encadrées car l'éviction pure de cette classe risque de diminuer l'efficacité de l'antibiothérapie.

Les macrolides sont une bonne alternative et ne sont plus réservés qu'aux enfants ayant une contre-indication aux bêta-lactamines.

De plus, l'allergie aux macrolides ne touche que 0,4 à 3 % des patients souvent limitée à une molécule[17], ce qui permet d'utiliser d'autres antibiotiques de la même famille. Quand bien même l'allergie aux macrolides reste exceptionnelle, de rares cas d'allergies de type urticaire ont été rapportés avec la prise d'érythromycine et de josamycine[55], simplement un terrain atopique avait été décelé chez ces patients. Les macrolides ne sont pas plus recommandés que les bêtalactamines, d'autant plus que les résistances vis-à-vis de cette classe sont apparues (60% des souches de pneumocoques résistantes et *H. influenzae* possèdent une sensibilité diminuée naturelle)[35;36;43].

La pristinamycine, du groupe des streptogramines (ou synergistines) est prescrite en cas de contre-indication aux bêtalactamines et sur la base d'arguments microbiologiques[43], pour l'enfant de plus de 6 ans. De même que pour les autres classes, on recense l'existence d'allergie immédiate (3 cas déclarés) alors que la majorité allergie retardée type T dépendantes[49]. L'emploi de la pristinamycine ne peut être recommandé pour le traitement de l'angine SGA en raison de son inefficacité, en dehors de cette précaution cette molécule constitue une alternative de choix.

Tous ces antibiotiques ont un rapport bénéfice/risque moins favorable. Par conséquent, ils exposent les patients à une efficacité moindre et/ou à plus d'effets indésirables.

d) Surcout

Les bêtalactamines sont la principale famille d'antibiotiques que l'on retrouve majoritairement prescrit dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste ou lors d'un traitement antibiotique pour des infections documentées.

Cette famille d'antibiotiques se place donc en première ligne pour plusieurs

raisons: la variété des molécules disponible, leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, leur large spectre, un recul important sur leur utilisation et leur tolérance, et enfin leur cout minime.

Les bêtalactamines offrent aux prescripteurs une utilité incontournable en terme d'efficacité de traitement sur les infections et sur le cout de revient pour la collectivité.

Les alternatives de prescription lors de suspicion d'allergie sont très souvent les macrolides en remplacement des bêtalactamines. Plusieurs études ont montré qu'il existait un surcout à utiliser des traitements alternatifs sans avoir réaliser de tests aux patients. Une étude proposée dans le cadre d'une thèse française de 2001 a étudié le surcout entre un traitement de référence par pénicilline et un traitement proposé par les médecins généralistes d'Alsace-Lorraine pour des patients auto déclarés allergiques à la pénicilline. Pour une prise en charge ambulatoire, l'auteur conclut à une augmentation du coût moyen de 10,83 euros par traitement[56]. D'autres études retrouvent un surcoût moyen de 37% à 60%. Il ne faut pas oublier que le surcoût se multiplie à chaque traitement reçu tout au long de la vie.

Du point de vue de la collectivité, l'intérêt des tests allergologiques est majeur afin de confirmer le diagnostic d'allergie. Ainsi les antibiotiques de référence, plus efficaces et moins chers que les traitements alternatifs sont de nouveau prescrits avec confiance.

III.3. Rôle du pharmacien dans la prévention et la dispensation

Une implication des pharmaciens est essentielle dans la mesure où ils sont souvent les premiers sollicités par les parents. Leur rôle d'information sur la nature des infections respiratoires, de conseil vis-à-vis de l'utilité des antibiotiques, de mise en garde au sujet du respect des doses, des durées de traitement, les réactions néfastes ainsi que l'instauration d'un traitement à domicile sans avis médical constitue un complément indispensable en santé publique.

a) Prévention de la iatrogénie

Dans le contexte actuel où la sécurité et le bon usage des médicaments par le patient dépend de la méthodologie du pharmacien, il convient de rappeler le principe fondamental de la dispensation[57] inscrit dans l'article R. 4235-48 du Code de santé publique « *Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance: 1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe; 2° La préparation éventuelle de doses à administrer; 3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient* ».

En outre, pour optimiser au mieux l'arsenal thérapeutique que constituent les antibiotiques, leur utilisation ne doit s'envisager qu'après avoir posé un diagnostic de certitude ou au moins une forte présomption sur la présence d'infections documentées[1;37;42].

De plus, le pharmacien doit assurer la bonne pratique de dispensation des anti-infectieux afin de contribuer au bon usage des antibiotiques par les patients. Cela passe par la validation du choix de l'antibiotique compte tenu de l'infection, la vérification de la durée ainsi que du dosage pour que celles-ci soient en accord avec les recommandations et l'analyse du risque d'interactions avec d'autres médicaments et enfin la détermination des précautions à prendre lors de l'administration de l'antibiotique[58]. La vérification des antécédents d'intolérance ou d'allergies lors de l'entretien ou via le dossier pharmaceutique disponible sur les logiciels de gestion officinale et sur accord du patient permet de s'assurer que l'utilisation de l'antibiotique se fera de façon sécuritaire.

b) L'allergie au comptoir

Attitude pratique:

L'allergie **non connue** aux bêtalactamines est par définition une réaction non prévisible et potentiellement une source d'inquiétude pour tout parent observant cette réaction. Bien souvent, les réactions se limitent aux lésions cutanées[32;45;49;52]et l'étiologie des maladies éruptives pédiatriques est parfois difficile à cerner[48;53].

Dans ce contexte, le pharmacien assurera son rôle de conseil en initiant un premier interrogatoire afin d'évaluer les facteurs de survenue de ces réactions indésirables et d'identifier la gravité pour orienter le patient vers le médecin traitant, car les principes de précaution doivent s'appliquer au regard du caractère vulnérable des enfants.

- L'interrogatoire initié par le pharmacien permettra tout d'abord identifier les signes de gravité. La nature, la chronologie et la durée des réactions[45] sont également à interpréter afin d'imputer la précocité de la réaction par rapport au début du traitement antibiotique ou la dernière prise.

De façon général, si le patient éprouve des symptômes allergiques suite à la prise d'amoxicilline ou à un autre antibiotique de la famille des bêtalactamines, il faudra arrêter la prise[13]. Même si les symptômes sont bénins, il faudra cesser toute administration.

- Il est indispensable de consulter le médecin traitant afin qu'il soit tenu informé de la réaction à la suite de sa prescription. Le médecin généraliste prescrira un antibiotique d'une autre famille, et initiera un bilan allergologique. De plus, il sera nécessaire de mettre en place un traitement visant à limiter les symptômes de type urticaire.
- De même, si un membre de la famille présente les symptômes d'une réaction anaphylactique associés à l'amoxicilline ou à une bêtalactamine, il faudra consulter immédiatement un médecin.

Il peut être important de communiquer aux autres professionnels de santé l'allergie ou l'intolérance au médicament incriminé comme lors de soins post dentaires.

- Dans l'attente de pouvoir bénéficier d'une consultation, on peut conseiller suivant l'âge et les recommandations la prise d'un médicament antihistaminique. Actuellement, seules la cétirizine (Virlix*, Zyrtec*, Drill* allergie, Humex* allergie, Alairgix*..) et la loratadine (DolliAllergie*, Humex* allergie..) sont en médicaments conseils sous forme de comprimés et ne peuvent être administrés qu'à partir de l'âge de 6 ans et plus. Les solutions buvables sont sur prescription médicale. La posologie usuelle est d'un comprimé de cétirizine 10mg ou de loratadine

10mg par jour. Chez l'enfant de 6 à 12 ans, la posologie est fractionnée en un demi comprimé deux fois par jour (soit 5mg x 2/j).

Prévention:

Dans l'attente de faire la part entre l'allergie vraie par rapport aux réactions pseudo-allergiques au moyen de l'investigation clinique, le médecin prendra plutôt la décision de ne plus prescrire de bêtalactamines en appliquant le premier principe fondamental du serment d'Hippocrate: *Primum nil nocere* (être utile et au moins ne pas nuire). Toutefois, pour les enfants de moins de 5 ans il n'a pas ou peu été détecté d'allergie vraie. De plus pour l'enfant, le risque d'être réellement atteint d'une hypersensibilité médicamenteuse est faible. De même que pour le risque d'allergie croisée. En outre, il est possible dans l'attente de prescrire un médicament de la même famille mais d'une autre classe (exemple: prescription d'une C2G ou C3G chez un enfant rapportant une allergie à la pénicilline). Bien souvent, la notion urticarienne est issu du mécanisme pharmacologique du médicament et non immunologique donc ne nécessite pas d'investigations approfondies en pratique courante.

Enfin, dans le contexte où le bilan allergologique revient positif pour une allergie aux bêtalactamines le médecin aura le devoir de mentionner carnet de santé du patient afin de proscrire l'utilisation futur du médicament incriminé.

Du point de vue pharmaceutique, une annotation en commentaire sur le logiciel de gestion pharmaceutique assurera un second axe de contrôle afin que la famille ne soit plus délivré sur ordonnance.

IV. Conclusion

L'allergie à la famille des bêtalactamines est une réaction immunitaire imprévisible avec une expression clinique variée. De plus, le diagnostic précis n'est pas toujours aisé et limite la décision du praticien en pratique de ville. Le choix de réaliser l'éviction du médicament incriminé est courante, et se fait souvent au détriment de la prévention et d'une investigation rigoureuse.

Dans les situations de doute, la suspicion d'allergie aux antibiotiques entraîne un recours systématique à l'allergologue. Les médecins généralistes sont plus rigoureux sur leur prescription d'antibiotiques lorsque le diagnostic d'allergie est posé. En dehors de toute allergie connue, il existe une réflexion entre l'authenticité de l'allergie et les risques encourus par les patients si l'antibiotique est réintroduit en sachant que chez les enfants, l'hypersensibilité aux bêtalactamines n'est avérée que pour une minorité d'entre-eux.

Afin d'éviter toute récurrence, les dossiers médicaux et la création de carte patient « allergique » constituent une traçabilité écrite afin d'alerter les professionnels de santé sur les médicaments pourvoyeurs d'allergie chez le patient.

En pratique de ville, il est fréquent d'avoir des patients qui évoquent une allergie aux bêtalactamines non documentée sans savoir le contexte, ni les effets observés lors de la prise. Pour certains parents, il existe une bonne compréhension des termes d'allergologie. En revanche, il existe quelques réticences à la réintroduction du médicament en question par peur sans doute.

Pourtant, la littérature démontre la faible fréquence des patients allergiques et les situations cliniques où ces réactions apparaissent sont pour la plupart représentées par: des réactions d'intolérance aux antibiotiques, des réactions attribuées à l'infection elle-même, des effets toxique liés aux propriétés pharmacologiques du médicament, ou tout simplement des réactions non spécifiques (fièvre, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, vertiges).

Néanmoins, le diagnostic par excès d'allergie aux bêtalactamines expose à plusieurs problématiques: d'une part, la perte du bénéfice que procure cette classe d'antibiotique notamment pour la variété des molécules à disposition, leur spectre bactérien très étendu auquel peu d'espèces échappent et leur bonne tolérance. D'autre part, le surcoût provoqué par l'emploi d'alternatives thérapeutiques et de ce fait, l'apparition de résistances bactériennes.

V. Bibliographie

- [1] ANSM, rapport coordonné par Cavalié P., Djeraba A., L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 – novembre 2014
- [2] Molina C., Médecine et Sciences, L'allergie à l'aube du troisième millénaire, 1995, p3-4
- [3] Vitte J., Bienvenu F., Allergènes moléculaires. EMC-Biologie médicale 2012;7(3):p1
- [4] Descotes J., Réactions aiguës d'Hypersensibilité médicamenteuse. Journal de pédiatrie et de puériculture 2009; 22, p41
- [5] Moneret-Vautrin D.A, Kanny G., Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte, Paris: Masson, 2006, p3
- [6] Vabres P. Dermatite atopique: données génétiques actuelles. Revue Française d'Allergologie Immunologie clinique 2002; 42: p318
- [7] Beaudouin E., Kanny G., Flabbee J., Moneret-Vautrin D.A. Maladies allergiques et réactions pseudo-allergiques: définitions – mécanisme – épidémiologie. Encycl Med Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0010, 2001, 4p
- [8] Girodet P.O, Casset A., Magnan A., De Blay F., Chanez P. Immunoglobulines E et maladies respiratoires. Revue maladies respiratoires 2005; 22(6): p969
- [9] Rancé F. Quelle est l'utilité des examens complémentaires pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite atopique. Annales de Dermatologie et Vénérologie 2005; 132, p55-56
- [10] Meyer P., Co Minh H.B, Demoly P. Nomenclature révisée des termes d'allergologie. Archives de pédiatrie 11 (2004) p1132
- [11] Rancé F., Abbal M., Didier A. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte: aspects épidémiologies, diagnostic et principes de traitement. Revue d'allergologie et immunologie clinique 2002; 42; p378-401
- [12] Pauli G. Les allergènes recombinants: leurs apports en allergologie. Revue Française d'allergologie et Immunologie clinique 2006; 47; p72
- [13] Demoly P. Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques.

Revue Française d'allergologie et Immunologie clinique 48 (2008); p35

[14] Grappin M., Chavanet P., Portier H. Bêtalactamines. EMC – AKOS (Traité de Médecine) 1998:1-7

[15] Grappin M., Chavanet P., Portier H. Bêtalactamines. EMC – AKOS (Traité de Médecine) 2007:1-8

[16] Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. EMC - Maladies infectieuses 2008: p1-13

[17] Hamzaoui A. Allergie aux anti-infectieux. Revue des Maladies Respiratoires 2006; 23: p70-72

[18] Chaabane A., Aouam K., Boughattas N.A, Chakroun M. Allergie aux bêtalactamines: mythe et réalités. Médecine et maladies infectieuses 2009, 39: p 278- 287

[19] Kogge A., Pipet A., Dauplain P., al. Valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines chez des patients ayant une allergie immédiate aux pénicillines. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2014; 141(12): p408-409

[20] Bardaud A. Actualités dans les toxidermies immunoallergiques et hypersensibilités médicamenteuses. Revue Française d'Allergologie 2013, 53: p41-47

[21] Levine BB. Immunologic Mechanisms of Penicillin Allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man, New England Journal of Medicine, 1966, 275 (20), 1115-1125.

[22] Haouichat H., Guénard L., Bourgeois S., Pauli G., De Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline, Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 2002, 42 (8), 779-792

[23] Hypersensibilités et allergies cutané-muqueuses chez l'enfant et l'adulte. Annales de Dermatologie et de Vénérologie (2015), p145-166

[24] CEDEF. Item112 - UE 4: Exanthème et érythrodermie. Annales de Dermatologie et de Vénérologie (2015), p58-66

[25] Sparsa A., Loustaud-Ratti V., Mousset-Hovaere M. et Al . Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste: pièges diagnostique et thérapeutique. Revue de Médecine Interne 2000; 21: p1052-1059

- [26] Bousquet P-J., Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'immunologie clinique* 45 (2005): p626-632
- [27] Galera C., Kacimi D., Jolivet A., Bousquet PJ., Demoly P. Allergie aux céphalosporines: intérêt des test cutanés. *Revue Française d'allergologie* 50 (2010): p398-405
- [28] Nicolas JF., Guillot I., Cousin F., Saad N., et Al. Diagnostic de l'allergie aux médicaments: place des tests cutanés. John Libbey Eurotext Paris (2005) *Immunologie clinique et allergologie*. P47
- [29] Réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments. Partie 1: épidémiologie, génétique, physiopathologie, diagnostic, prévention, médicaments anti-infectieux. *Revue Française d'Allergologie* 51 (2011): p458-468
- [30] Gouitta M. Controverse: le TPO est indispensable au diagnostic de l'allergie aux médicaments. *Revue française d'Allergologie* 52 (2012): p177-180
- [31] Demoly P., Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses.
- [32] Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2013? Épidémiologie générale, diagnostic, traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes. *Revue Française d'Allergologie* 54 (2014): p397-419
- [33] Gehanno P. Infections respiratoires supérieures. *Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 4-0860, 2000: p1-4
- [34] Lescanne E., Lanotte P., Pondaven S., Autret-Leca E. Otites moyennes aiguës. *EMC - Oto-rhino-laryngologie* 2006:1-11 [Article 20-085-A-10]
- [35] Bourillon A., Benoist G., Cohen R., Bingen E. Prescriptions actuelles de l'antibiothérapie chez le nourrisson et l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 14 (2007): p932-942
- [36] Klossek J-M., Quinet B., Bingen E. et Al. Etat actuel de la prise en charge des infections rhinosinusiennes aiguës de l'enfant en France. *Médecine et maladies infectieuses* 37 (2007): p127-152
- [37] Cassir N., Di Marco J-N., Poujol A., Lagier J-C. Prescriptions

inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville: raisons et conséquences. Elsevier Masson; Archives de Pédiatrie 2012;19: p579-584

[38] Pradier C., Dunais B., Ricort-Patuano C. et Al. Campagne « Antibios quand il faut » mis en place dans le Département des Alpes-Maritimes. Médecine et Maladies infectieuses 33 (2003): p9-14

[39] Wollner A., Lécuyer A., De La Rocque F. et Al. Acceptabilité, compliance et rythme d'administration des antibiotiques oraux chez l'enfant en ambulatoire. Archives de Pédiatrie 18 (2011): p611-616

[40] Cavallo J-D., Favre R., Jehl F., et Al. Bêta-lactamines. Encyclopédie Médico-chir 8-004-C-10 (2004)

[41] Sellam A., Chahwakilian P., Cohen R., Béchet S., Vie Le Sage F., Lévy C. Impact des recommandations sur la prescription en consultation de ville d'antibiotiques chez l'enfant. Elsevier Masson Archives de Pédiatrie 2015; 22: p595-601

[42] AFSSAPS, Recommandations d'octobre 2005. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant.

[43] Cohen R. et Al. Recommandations de bonne pratique, Argumentaire de novembre 2011. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant.

[44] Ouazana A., François M., Pung R., Dona M., Jami A. Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Etude qualitative. Revue Française d'allergologie 55 (2015): p13-22

[45] Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant: conduite diagnostique. Elsevier Masson, Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28: p109-114

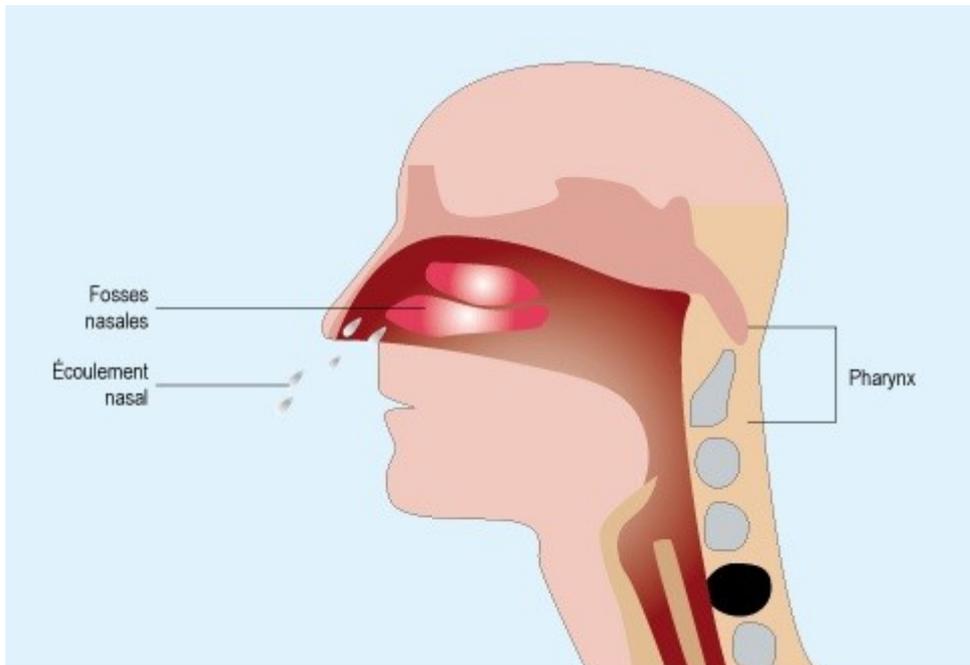
[46] Autret-Leca E., Marchand M.S., Cissoko H., Beau-Salinas F., Jonville-Béra A.P. Pharmacovigilance en pédiatrie. Archives de pédiatrie (2012);19: p848-855

[47] Ben Hayoun M., Bourrier T., Pognonec C., Sanfiorenzo C., Marquette C.H, Leroy S. Impact du bilan d'allergie aux bêta-lactamines sur les médecins généralistes dans une cohorte de 154 patients. Revue Française d'Allergologie 55 (2015): p333-340

- [48] Ameline M., Fleuret C., Plantin P. Urticaires de l'enfant. EMC-Pédiatrie 2014;9(3): p1-10
- [49] Rival-Tringali A.L, Gunera Saad N., Bérard F., Nicolas J.F. Que faire devant une allergie médicamenteuse? Décision thérapeutique en médecine générale numéro 31, mai 2006.
- [50] Goddet N.S., Templier F., Descatha A., Dolveck F., Baer M., Chauvin M., Fletcher D. Fréquence et prise en charge des pathologies allergiques en réanimation pré-hospitalière. JEUR 2005; 18: p140-148
- [51] CEDEF. Item 114 – Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte: urticaire. Annales de dermatologie et vénéréologie (2008); 135S: F71-F79
- [52] Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant: conduite diagnostique. Elsevier Masson, Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28: p109-114
- [53] Astruc J., Bernard F. Diagnostic des éruptions courantes de l'enfant et du nourrisson. Encyclopédie Médico-chirurgicale 4-108-A-10, 2001, 9p
- [54] Karila C. Prise en charge des urgences en allergologie pédiatrique. Revue Française d'allergologie 53 (2013): p188-191
- [55] Pétrus M., Lasso-Gillet A. Allergie à l'érythromycine et la josamycine chez un enfant. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 46 (2006): p29-30
- [56] Amans J-M. Évaluation du surcout des allergies à la pénicilline en Médecine Générale. Thèse universitaire de Nancy. 2001: p137
- [57] Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, séance du 06/11/2013. Bonnes pratiques de dispensation du médicament par le pharmacien d'officine.
- [58] Sinègre M. En quoi le pharmacien, à la dispensation et ensuite, contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie? Médecine et Maladies infectieuses 33 (2003): p28-49

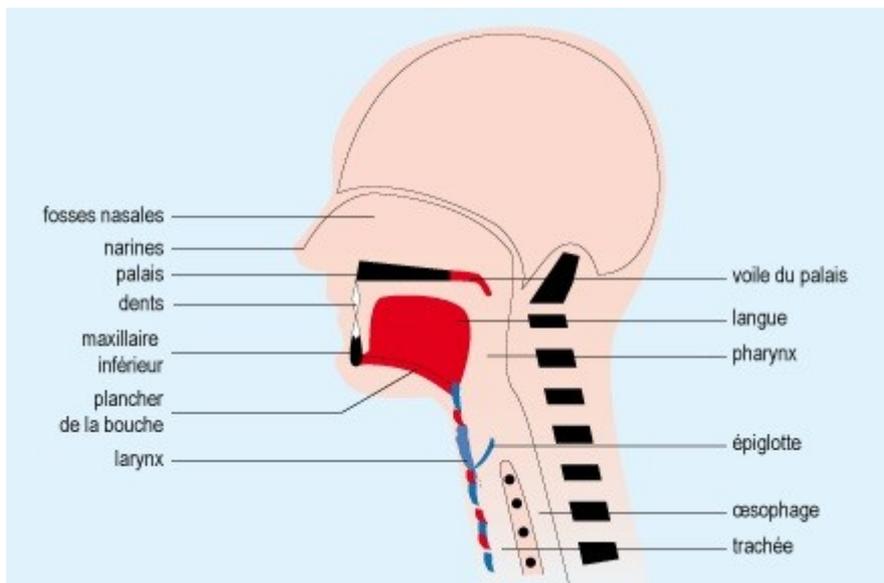
VI. Annexes et Figures

VI.1. Annexes



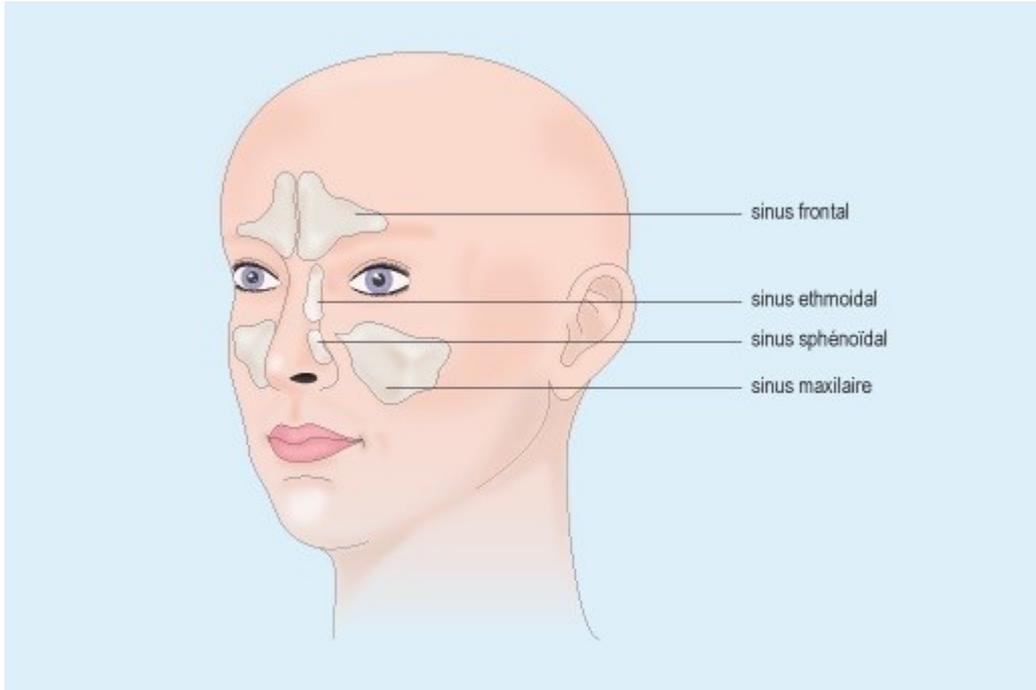
Annexe 1: Coupe sagittale du rhinopharynx

Source: www.ameli-sante.fr/rhinopharyngite-de-lenfant/definition-symptomes-evolution.html



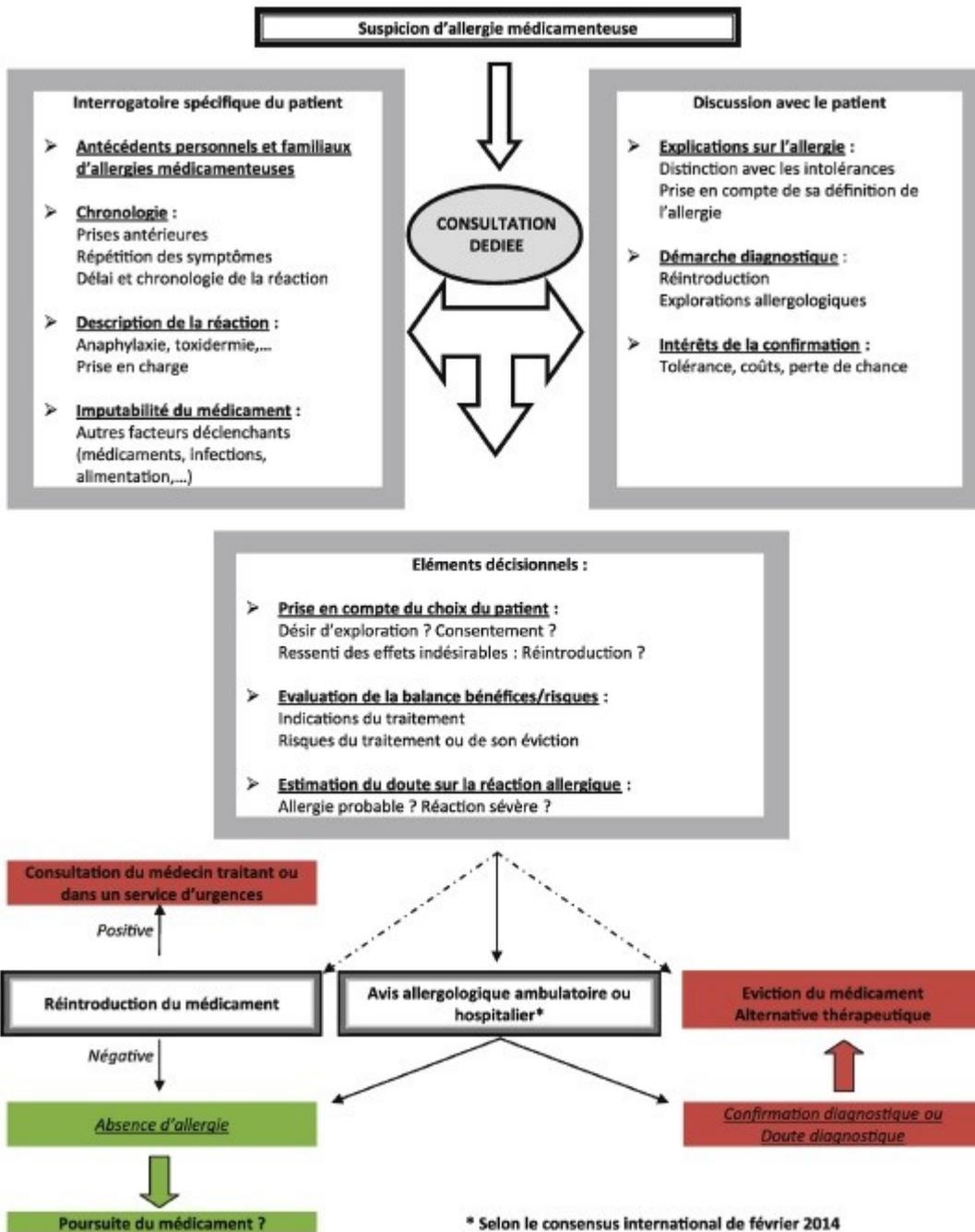
Annexe 2: Schéma des voies aériennes supérieures

Source: www.ameli-sante.fr/laryngite-aigue-de-lenfant/definition-symptomes-evolution.html



Annexe 3: Localisation des cavités sinusales de la face

Source: www.ameli-sante.fr/sinusite/reconnaitre-sinusite.html



Annexe 4: Conduite type face aux suspicions d'allergies médicamenteuses.
 Source: Ouazana A., François M., Pung R., Dona M., Jami A. *Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Etude qualitative. Revue Française d'allergologie* 55 (2015): p20

VI.2. Figures

Figure 1: Cavallo J-D et Al. Bêta-lactamines. EMC (2004)

Figure 2: Grappin M., Chavanet P., Portier H. Bêta-lactamines. EMC, Traité de Médecine AKOS, 5-0020, 2007: p7

Figure 3: Cavallo J-D., Favre R., Jehl F., et Al. Bêta-lactamines. Encyclopédie Médico-chir 8-004-C-10 (2004)

Figure 4: Galera C. et Al. Allergie aux Céphalosporines: intérêt des tests cutanés. Revue Française d'allergologie 50 (2010): p399

Figure 5: Demoly P. Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. Revue Française d'allergologie et d'Immunologie clinique 48 (2008): p33

Figure 6 : Beaudouin E., Kanny G., Moneret-Vautrin D.A. Maladies allergiques et réactions pseudo-allergiques: définitions – mécanismes - épidémiologie. Encycl Med Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0010, 2001, p3

Figure 7: Ponvert C., Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux bêta-lactamines. Archives de pédiatrie 10 (2003): p659

Figure 8: AFSSAPS, Recommandations d'octobre 2005. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant.

Figure 9: AFSSAPS, Recommandations d'octobre 2005. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant.

Figure 10: Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant: conduite diagnostique. Elsevier Masson, Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28: p111

Figure 11: Ameline M., Fleuret C., Plantin P. Urticaires de l'enfant. EMC-Pédiatrie 2014;9(3): p7



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SWIDERSKI Mathieu

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 19 06 2016 à 18 h 30 Amphithéâtre ou salle : Cune

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ROGER

Prénom : Nadine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 01/03/2016
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 01-03-2016
Signature: Pr Bernard GRESSIER
P.U. P.H.

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

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

Nom : SWIDERSKI

Prénom : Mathieu

Titre de la thèse : Impact de l'allergie aux bêtalactamines dans la prise en charge des affections communautaires en pédiatrie : champ d'action du Pharmacien d'Officine.

Mots-clés : Hypersensibilité, Bêtalactamines, Enfants, Gell & Coombs, IDR, Prick test, DRESS syndrom, Toxidermie érythémateuse, Atopie, Réactions croisées, Désensibilisation, Réintroduction médicamenteuse, Prévalence, Diagnostic différentiel, Éducation thérapeutique.

Résumé : Les réactions liées à la prise d'antibiotiques sont fréquentes chez les jeunes enfants, les premiers incriminés étant les bêta-lactamines par leur prescription largement répandue. Nombres de ces effets indésirables se manifestent par des réactions cutanées (urticaires, érythèmes, œdèmes) certes inopportunes mais qui bien souvent n'affectent pas l'état de santé. Cependant, les manifestations cliniques de l'allergie sont multiples, allant d'une simple urticaire au choc anaphylactique pouvant engager le pronostic vital.

L'ensemble du travail d'investigation est de s'assurer de l'authenticité de l'allergie médicamenteuse car bien souvent, la frontière entre l'allergie vraie et l'intolérance à un médicament est sinieuse. En effet, les enfants présentent beaucoup de maladies éruptives, qu'elles soient d'origine infectieuse ou simplement dues à l'aspect pharmacologique de l'antibiotique.

L'existence d'une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines est largement avancée par l'entourage de l'enfant, avec une histoire clinique et une description de symptômes peu rigoureuses. De plus, le manque de recommandation officielle et d'investigation clinique en pratique de ville conduit le médecin par excès de prudence à s'orienter vers les antibiotiques de seconde intention avec toutes les conséquences thérapeutiques et économiques que ces alternatives engendrent.

Membres du jury :

Président : Mr GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie – Faculté de Pharmacie de Lille. Pharmacien, praticien hospitalier – CH Armentières.

Assesseur : Mme ROGER Nadine, Maître de Conférence en Immunologie – Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Mr LEROY Michel, Pharmacien titulaire à Leforest

Directeur de Thèse : Roger Nadine, Maître de Conférence en Immunologie – Faculté de Pharmacie de Lille.