



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx–xxx

Article original

Allergie aux céphalosporines : intérêt des tests cutanés

Cephalosporin allergy: Interest in skin testing

C. Galera, D. Kacimi, A. Jolivet, P.J. Bousquet, P. Demoly *

Inserm U657, service de pneumologie et allergologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

Reçu le 3 mars 2010 ; accepté le 4 mars 2010

Résumé

Les tests cutanés sont un des rares outils diagnostiques utilisables en pratique courante par le clinicien pour l'exploration des réactions suspectes d'allergie aux bêta-lactamines. Si de nombreuses études de sensibilité, spécificité ont été publiées avec les pénicillines, il n'existe que peu de données sur l'exploration propre des allergies aux céphalosporines et notamment concernant la validité des tests cutanés. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'apport diagnostique des tests cutanés chez des patients consultant pour une suspicion d'allergie à une céphalosporine. Nous avons suivi les recommandations internationales EAACI-ENDA avec prise standardisée de l'histoire clinique, réalisation de tests cutanés en prick puis intradermiques et tests de provocation si les tests cutanés étaient négatifs. Les 50 patients inclus ont ainsi été testés pour une batterie élargie de céphalosporines et pénicillines. Dans cette population de 50 patients, 13 cas (26 %) étaient confirmés de nature allergique aux termes des explorations. Les tests cutanés établissaient le diagnostic dans 84,6 % des cas. Ces résultats sont comparables à ceux des rares études déjà publiées dans la littérature et confirment également les différents aspects actuellement discutés sur les réactivités croisées entre céphalosporines et pénicillines : une mise au point est proposée grâce à l'analyse comparative des structures moléculaires des différentes bêta-lactamines étudiées.
© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie médicamenteuse ; Bêta-lactamines ; Céphalosporines ; Tests cutanés

Abstract

Skin tests are one of the rare diagnostic tools currently used by clinicians to investigate suspected allergic reactions to beta-lactams. While a number of studies on sensitivity and specificity tests with penicillins have been published, there are only a few data on studies investigating allergy to cephalosporin and, especially, the validity of skin tests. The aim of the present work was to evaluate the diagnostic value of skin tests in patients seen in consultation for suspected allergy to a cephalosporin. We followed the international EAACI-ENDA recommendations, taking a standardized clinical history, doing skin prick tests followed by intradermal tests, and provocation tests when the skin tests were negative. The 50 patients included were thus tested with a large battery of cephalosporins and penicillins. In this population, 13 patients (26%) were found to be allergic as a result of these examinations. Skin tests established the diagnosis in 11 (84.6%) of them. These results are comparable to those in the few previously published studies and likewise confirm the different aspects of cross-reactivity between cephalosporins and penicillins currently being discussed; a clarification based on comparative analysis of the molecular structures of the different beta-lactams studied is proposed.
© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Drug allergy; Beta-lactams; Cephalosporins; Penicillins; Skin tests

1. Introduction

Après les pénicillines, les céphalosporines sont les antibiotiques les plus largement prescrits : notamment dans

les infections ORL ou bronchopulmonaires chez l'adulte comme chez l'enfant, ou lors des prophylaxies intraveineuses peropératoires. Les réactions les plus courantes induites par ces céphalosporines sont cutanées et se présentent sous forme de prurit, urticaire, exanthème avec une fréquence estimée de 1 à 3 % des traitements. Les réactions anaphylactiques sont, quant à elles, estimées de 0,0001 à 0,1 % des traitements. Contrairement aux pénicillines, les tests cutanés (TC) ne sont

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.demoly@inserm.fr (P. Demoly).

pas encore validés pour les céphalosporines dans la mesure où les haptènes déclenchant les réactions allergiques ne sont pas complètement identifiés. L'hypersensibilité aux céphalosporines pourrait survenir par le biais de sensibilisation aux déterminants antigéniques partagés avec les pénicillines ou au contraire par des déterminants antigéniques propres aux céphalosporines. Nous décrivons dans cet article les résultats d'une étude pilote prospective menée dans le service de pneumologie et allergologie du CHU de Montpellier et concernant une population se présentant à la consultation d'allergie médicamenteuse pour une suspicion d'hypersensibilité aux céphalosporines.

2. Historique et mode d'action des céphalosporines

Vers 1945, le scientifique italien Giuseppe Brotzu, professeur de bactériologie à Cagliari en Sardaigne réussit à isoler à partir d'eaux d'égouts un champignon : le *Cephalosporium acremonium* qui inhibait la croissance de nombreuses bactéries dont *Salmonella Typhi* : agent de la fièvre typhoïde. La céphalosporine C fut par la suite isolée et s'avéra d'un grand intérêt du fait de sa résistance aux pénicillinases (enzymes bactériennes détruisant la pénicilline) [1,2]. Le mécanisme d'action des céphalosporines est le même que celui des autres bêta-lactames : les céphalosporines inhibent l'élaboration de la paroi bactérienne, en interférant avec la synthèse du peptidoglycane, par un mécanisme d'inhibition compétitif des transpeptidases extracytoplasmiques [3].

Le noyau des céphalosporines, l'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA), est analogue au noyau pénicilline, l'acide 6-aminopénicillanique. Dans le 7-ACA, le noyau bêta-lactame est fusionné à l'anneau dihydrothiazine formant le noyau céphème. Les céphalosporines ont une chaîne latérale en C7 (radical R1) et une autre en C3 (radical R2) (Fig. 1). Les modifications de ces radicaux sont à l'origine d'une vaste famille d'antibiotiques pouvant varier dans leur spectre et leur durée d'action. Ainsi, les céphalosporines de première génération ont une meilleure activité contre les bacilles Gram positif et moindre pour les bacilles Gram négatif ; au contraire les céphalosporines de troisième génération ont une bien meilleure efficacité contre les bacilles Gram négatif. Cette classification n'est pas chimique mais plutôt chronologique, corrélée aux différentes vagues de synthèse et commercialisation de ces antibiotiques.

3. Méthode

3.1. Patients

Tous les patients se présentant à la consultation d'allergie médicamenteuse du service de pneumologie et allergologie du CHU de Montpellier du mois de janvier 2008 à août 2009 et décrivant une histoire suspecte d'allergie aux céphalosporines ont été inclus dans ce travail. Les patients ont été interrogés selon le questionnaire standardisé établi par le groupe international European Network for Drug Allergy (ENDA). Au cours de la consultation, les circonstances de survenue du ou des épisodes suspects d'allergie ont été étayés afin : de préciser

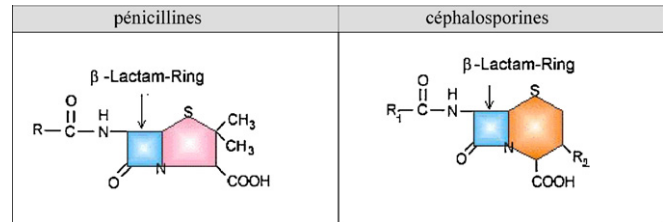


Fig. 1. Comparatif entre pénicillines et céphalosporines.

une réaction immédiate ou non immédiate, de préciser le type et la gravité des symptômes présentés et de connaître les antécédents de réaction à d'autres médicaments, notamment des pénicillines. Au décours de cet interrogatoire, n'ont été testés que les patients dont l'histoire était compatible avec une symptomatologie d'hypersensibilité médicamenteuse. Avant l'étude, tous les patients ont été informés des risques liés aux TC et aux tests de provocation et leur consentement éclairé écrit a été recueilli (ou celui des parents si le patient était mineur), conformément aux règles qui prévalent dans notre institution. Selon ces mêmes règles, le bilan allergologique décrit ci-dessous faisant partie de la routine diagnostique, l'avis d'un comité d'éthique n'est pas nécessaire.

3.2. Tests cutanés

Les TC ont été réalisés à distance de l'épisode suspect après arrêt des antihistaminiques H1 (sept jours) et des bêtabloquants en cas de réaction immédiate (deux jours). En plus de la céphalosporine incriminée dans l'histoire clinique, chaque patient était testé pour une batterie « standardisée » de céphalosporines et de pénicillines : les solutions utilisées pour les prick et les tests intradermiques (IDR) étaient préparées le jour même des tests juste avant leur utilisation (soit moins de deux heures avant la dernière administration). La batterie choisie comprenait pour les céphalosporines : céfazoline (1 g, Panpharma), céfalotine (1 g, Panpharma), céfuroxime (750 mg, GlaxoSmithKline), céfamandole (750 mg, Panpharma), céfoxitine (1 g, Panpharma), ceftriaxone (1 g, Winthrop), céfotaxime (1 g, Winthrop), ceftazidime (1 g, Téva) et pour les pénicillines : pénicilline G (1 MUI, Panpharma), amoxicilline (1 g, Panpharma), ampicilline (1 g, Pfizer). Notons que les réactifs PPL et MDM (respectivement déterminants majeurs et mineurs de la pénicilline G) n'étant plus commercialisés en France n'ont pas été testés. Les concentrations pour les céphalosporines étaient de 2 mg/mL après dilution dans du NaCl 9 % et de 25 mg/mL pour les pénicillines (concentrations dites pures), les concentrations supérieures pouvant causer des réactions d'irritations non spécifiques [4]. Lorsque la céphalosporine incriminée n'était pas disponible sous forme injectable, seul un prick était réalisé avec cette céphalosporine, le reste de la batterie était testé complètement. Les tests étaient réalisés sur l'avant bras : la lecture des prick-tests était effectuée à 15 à 20 minutes et considérés comme positifs si une papule de plus de 3 mm accompagnée d'un érythème était observée, le témoin négatif (solution saline) étant négatif. Les IDR n'étaient réalisées qu'en cas de prick-tests négatifs avec

des doses croissantes de l'antibiotique et jusqu'à la concentration « pure » (décrite ci-dessus). Les IDR étaient lues à 20 à 30 minutes et étaient considérées comme positives si une augmentation de plus de 3 mm par rapport à la papule initiale, associée à un érythème était observée, le témoin négatif n'ayant pas évolué. Si les pricks ou IDR étaient positifs, un contrôle par un second opérateur était effectué.

3.3. Test de provocation

En cas d'histoire d'hypersensibilité immédiate : si les TC étaient négatifs, l'exploration était poursuivie par un test de provocation (TP) consistant en la prise de doses croissantes de la céphalosporine toutes les 30 minutes : 1 mg puis 5 mg puis 10 mg puis 50 mg puis 250 mg puis 500 mg $\pm$ 1000 mg (la dose finale variant selon la céphalosporine). Si les TC étaient positifs : le TP était réalisé avec une bêta-lactamine dont les TC étaient négatifs (à la recherche d'une alternative médicamenteuse). Si au contraire, l'histoire clinique évoquait une hypersensibilité retardée ou de chronologie inconnue : le TP était réalisé dans un second temps (au moins une semaine après les TC qui devaient alors être lus jusqu'au huitième jour à la recherche de papules infiltrées associées ou non à des vésicules). Ces tests étaient pratiqués en milieu hospitalier dans le cadre d'une « hospitalisation zéro nuit » : avec chariot d'urgence disponible immédiatement dans la salle des tests et service de réanimation proche dans l'hôpital.

3.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sous SAS version 8. Elle portait uniquement sur les tests réalisés dans le cadre d'un diagnostic. Les tests réalisés avec pour objectif la recherche d'une alternative thérapeutique n'ont pas été inclus dans cette étude.

4. Résultats

Nous avons évalué 61 patients présentant une histoire compatible avec une hypersensibilité aux céphalosporines. Seuls 50 patients répondant à tous les critères d'inclusion notamment dans les étapes d'exploration allergologique ont pu être inclus dans l'étude (Fig. 2). Parmi les 11 patients non retenus pour cette étude : quatre patients présentaient dans leurs antécédents des histoires suspectes d'hypersensibilité également pour une pénicilline, les batteries de céphalosporines et pénicillines ont été testées (et étaient négatives) mais le TP a uniquement été réalisé avec la pénicilline incriminée. Deux patients avaient présenté une histoire clinique incompatible avec la réalisation du TP (DRESS, vascularite), trois patients ont été perdus de vue (après des TC négatifs ils ne sont pas venus pour le TP), deux patients n'ont pas été testés en TP avec la céphalosporine incriminée au départ en raison d'urgence thérapeutique pour une autre céphalosporine.

Sur les 50 patients retenus : nous avons pu confirmer dans 13 cas (soit 26 %) une hypersensibilité immédiate à la céphalosporine incriminée. Parmi eux, sept avaient des TC ou

un TP également positifs pour d'autres céphalosporines et/ou pénicillines révélant donc des réactions croisées dans 53,8 % des cas (Fig. 3). Dans 37 cas (74 %), les explorations ont permis au contraire d'infirmer l'allergie à la céphalosporine incriminée et donc aux céphalosporines en général.

Concernant les histoires cliniques de ces 50 patients, 22 cas (44 %) évoquaient des symptômes d'allergie immédiate (apparaissant moins d'une heure après la prise de la céphalosporine) et se répartissaient en anaphylaxie de grade I (six cas), grade II (quatre cas) et grade III (12 cas). Dans six cas, les symptômes sont apparus entre deux et plusieurs heures après la prise médicamenteuse : cinq cas d'urticaire et un cas de bronchospasme isolé. Dans 18 cas, les symptômes étaient retardés (apparition après le second jour de traitement) et se répartissaient en dix cas d'exanthème maculopapuleux et huit cas d'urticaire. Enfin, dans cinq cas la chronologie des symptômes ne pouvait être rappelée et concernait à chaque fois des cas d'urticaire. Sur les 22 cas de réactions immédiates, dix cas concernaient une céphalosporine injectée lors d'une intervention chirurgicale alors que les médicaments anesthésiques étaient déjà testés négatifs : dans cinq cas la céphalosporine était bien la cause de la réaction anaphylactique de grade III peropératoire. Parmi les 50 patients inclus dans l'étude : 21 étaient des hommes contre 29 femmes, avec un âge moyen de 43 ans (intervalle : cinq à 74 ans). L'intervalle moyen de temps entre la réaction et les explorations allergologiques étaient de 6,6 mois (intervalle : 1,2 à 321,8 mois). Concernant les résultats des tests, il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge, du délai passé depuis la réaction, du sexe, de la présence d'un asthme ou d'une atopie. Concernant les céphalosporines impliquées étaient cités la céfazoline dans 11 cas (dont deux cas positifs), la ceftriaxone dans sept cas (dont trois cas positifs), le céfamandole dans cinq cas (dont trois positifs), le céfuroxime dans cinq cas (dont trois positifs), le céfaclor dans cinq cas (dont un positif), le cefpodoxime dans cinq cas (tous négatifs), la ceftazidime dans quatre cas (tous négatifs), la cefatrizine dans trois cas (tous négatifs), le céfotaxime dans deux cas (dont un positif), le cefadroxil dans deux cas (tous négatifs) puis enfin le cefixime dans un seul cas (négatif).

5. Discussion

5.1. Place des tests cutanés dans le diagnostic des allergies immédiates aux céphalosporines

Bien que les TC aux céphalosporines soient encore considérés comme expérimentaux du fait de la méconnaissance des déterminants haptènes mis en jeu lors de la réaction immunologique, quelques études ont montré que les TC aux concentrations de 1 à 2 mg/mL sont performants dans l'évaluation des allergies immédiates à ces bêta-lactames [5–7]. À ce jour, cependant, la concentration pour les TC aux céphalosporines n'est pas standardisée : dans la littérature, les IDR aux céphalosporines ont été réalisées entre 1 et 100 mg/mL. Les tests biologiques évalués dans la littérature internationale ne sont pas non plus validés concernant l'allergie aux céphalosporines,

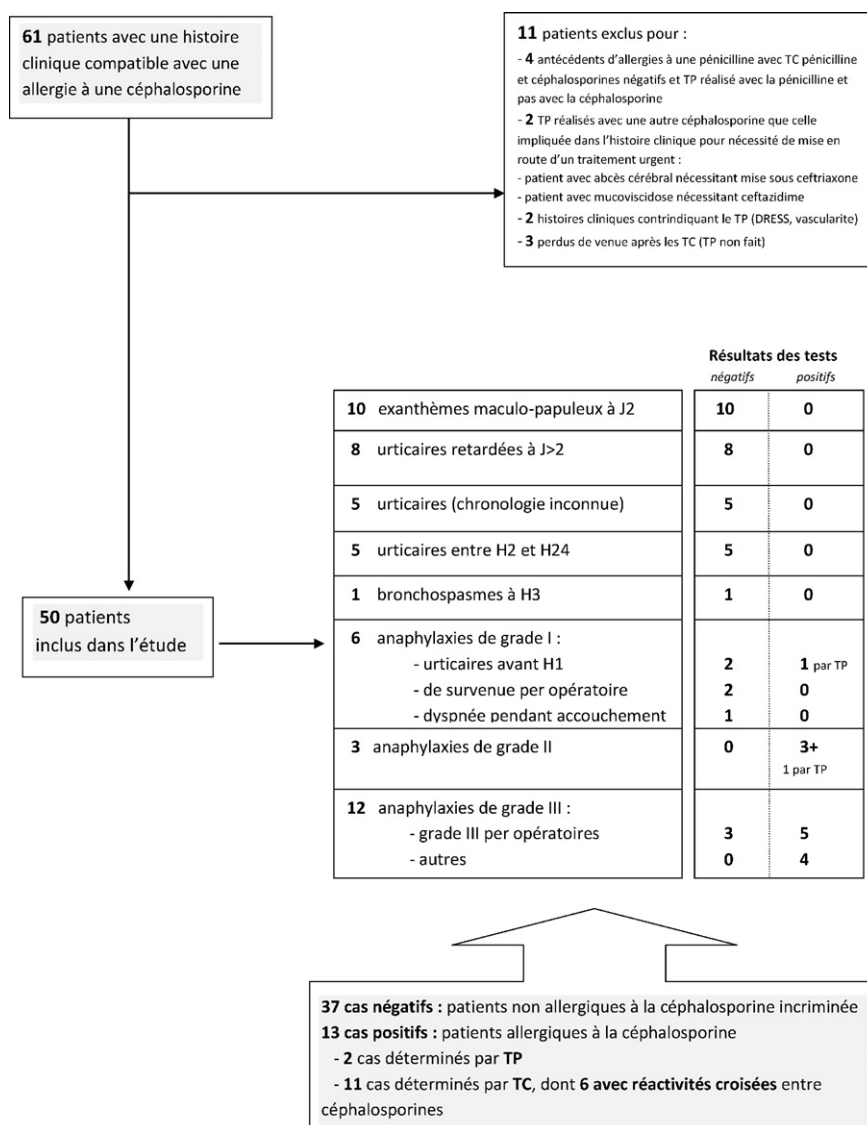


Fig. 2. Diagramme de l'étude. DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; H : heures ; J : jours ; TC : tests cutanés ; TP : test de provocation.

qu'ils s'agissent des tests d'activation des basophiles en présence du médicament, du dosage des IgE spécifiques anticéphalosporines (test RAST ou sepharose-RIA et CAP-FEIA) ou de tests d'activation-prolifération des lymphocytes T. Toutes ces explorations biologiques restent pour l'instant du domaine réservé de certains laboratoires et centres de recherche. D'une façon générale, les TC sont actuellement plus sensibles que les tests in vitro. Coupler les deux méthodes permettrait d'éviter le TP, mais le niveau d'évidence d'une telle proposition est nul.

Dans notre étude, sur les 13 cas d'hypersensibilité immédiate avérée, 11 patients (84,6 %) ont pu effectivement être diagnostiqués grâce aux TC, prouvant ainsi le mécanisme immunologique IgE médié. Ces résultats sont comparables à ceux de récents travaux publiés en 2006 par Antunez et al. [5] et 2008 par Moreno et al. [6] en montrant que 76,4 et 78,6 % des patients, respectivement sur des séries de 24 et 28 patients ayant présenté une réaction allergique immédiate aux céphalosporines, ont des TC positifs. Romano et al. [7] dans une étude plus

large incluant 76 patients avec réactions immédiates aux céphalosporines, dont 70 cas confirmés avec certitude, que les TC étaient positifs dans 85,5 % des cas et globalement plus sensibles que les RAST (positifs dans 74,3 % des cas). Notre étude n'a pu démontrer que des cas d'allergie IgE médiée ; tous les cas retardés ont finalement été infirmés par les tests de réintroduction. Un plus grand nombre de patients avec réaction retardée est nécessaire pour voir apparaître des tests positifs correspondant à des patients réellement allergiques.

5.2. Réactivité croisée entre céphalosporines et pénicillines

Historiquement, l'allergie aux céphalosporines a été étudiée chez des patients initialement allergiques aux pénicillines et pour qui l'on évaluait la tolérance aux céphalosporines : différentes études cliniques tendaient à dégager une réactivité croisée entre 14 et 38 % lorsque céphalosporines et pénicillines

Céphalosporines testées	Numéro des patients												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Pénicilline G	X	IDR 1/10	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ampicilline	X	IDR 1/10	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Amoxicilline	X	X	X	X	X	X	TPO	X	X	X	X	X	X
Cefazoline	X	X	X	X	X	X	X	IDR pure	TPO	X	X	X	X
Cefalotine	IDR pure	IDR pure	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cefaclor							TPO						
Cefuroxime	Prick 1/10	Prick	X	X	prick	IDR pure	X	X	X	X	X	X	X
Cefamandole	Prick	Prick	X	X	X	X	X	X	X	IDR pure	IDR pure	IDR 1/10	X
Cefoxitine	X	X	X	IDR pure	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ceftriaxone	X	IDR 1/10	Prick 1/10	IDR pure	IDR 1/10	IDR pure	X	X	X	X	X	X	IDR pure
Cefotaxime	Prick	IDR 1/10	Prick 1/10	X	IDR 1/10	IDR 1/10	X	X	X	X	X	X	X
Ceftazidime	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

X : prick et IDR négatifs

En ombré : les tests cutanés ou test de provocation positifs

En encadré : la céphalosporine impliquée dans l'histoire clinique

Fig. 3. Profil des tests cutanés des 13 patients positifs aux tests.

partageaient les mêmes chaînes latérales [8–12] et inférieure à 10 % lorsque les chaînes latérales étaient différentes. De plus, jusqu’au début des années 1980, les céphalosporines produites pouvaient contenir des traces de pénicillines, ce qui a pu majoré faussement le taux de réactivités croisées. La réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines de deuxième et troisième génération est probablement bien inférieure [11–14] : on admet actuellement que chez des patients allergiques aux pénicillines (avec TC positifs), le taux de sensibilisation croisée aux céphalosporines est réduit à 3,8 %. Inversement, l’évaluation de cette réactivité croisée chez des patients initialement sensibilisés aux céphalosporines et potentiellement allergiques aux pénicillines est d’un abord plus récent. En effet, les habitudes de prescription sont telles qu’un individu peut d’abord rencontrer et se sensibiliser à une céphalosporine. D’autres études sont donc nécessaires. Ainsi sur les 24 patients de la série d’Antunez et al. [5], seuls deux patients (8,3 %) avaient des TC positifs aux déterminants antigéniques des pénicillines, les 22 autres patients aux TC négatifs avaient ainsi parfaitement toléré l’administration de pénicillines. Dans l’étude de Romano et al. [7], c’est 19 patients sur 70 (27,1 %) qui réagissaient également aux déterminants des pénicillines. En comparaison avec notre étude : deux patients sur 13 (15,4 %) réagissaient aux pénicillines : pour le patient 7 (Fig. 3) réagissant au céfclor (prouvé par TP), l’allergie croisée aux pénicillines a été déterminée par TP à l’amoxicilline... or l’amoxicilline et le céfclor (céphalosporine de première génération) partagent des chaînes latérales très proches. Il existe ainsi quatre « amino » céphalosporines comparables aux aminopénicillines dont les

structures sont opposées sur la Fig. 4. Tel n'est a priori pas le cas dans les études d'Antunez et al. [5] et Romano et al. [7].

5.3. Concernant la réactivité croisée entre céphalosporines

La notion de réactivité croisée des céphalosporines entre elles semble être plus difficile à appréhender que celle des pénicillines entre elles. Comme pour les pénicillines, elle semble basée sur la ressemblance chimique entre molécules (Fig. 5) mais elle est compliquée par l'existence chez les céphalosporines d'une métabolisation par dégradation complexe et pas complètement appréhendée et de deux radicaux pouvant varier : R1 et R2. Ainsi, la réactivité croisée pourrait être due à des chaînes latérales en R1 identiques (par exemple céfotaxime et ceftriaxone) ou ressemblantes (par exemple ceftriaxone et) ou dues à des similarités des chaînes latérales en R2 (comme par exemple céfotaxime et céfalotine) (Fig. 6). Le noyau bêtalactame pourrait aussi constituer l'épitope commun. En fait l'immunogénicité des céphalosporines est bien moins connue que celle des pénicillines. On suppose que lors du métabolisme de dégradation des céphalosporines, un déterminant céphalosporyl serait créé : beaucoup plus instable que le dérivé benzylpenicilloyl des pénicillines. Il subirait alors de multiples fragmentations dans l'anneau dihydrothiazine donnant d'autant plus nombreux produits de dégradation qu'il existe de céphalosporines aux structures différentes. Même si l'identification d'un élément antigénique des céphalosporines est rendue très difficile, différentes études expérimentales ont prouvé que les céphalosporines pouvaient donner des structures

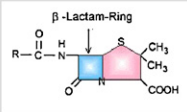
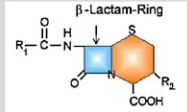
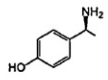
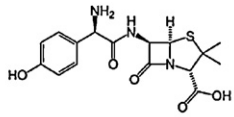
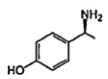
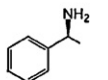
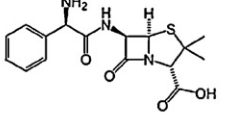
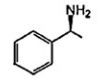
PENICILLINES		CEPHALOSPORINES	
			
Aminopénicillines	Amino céphalosporines	Radical R1	Radical R2
Amoxicilline	Cefadroxil		
	Cefatrizine		
	Cefalexine		
	Cefaclor		

Fig. 4. Comparatif aminopénicillines et aminocéphalosporines.

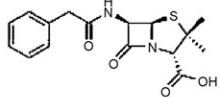
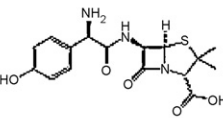
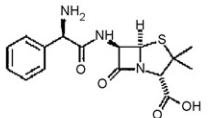
Pénicilline G	Amoxicilline	Ampicilline
		

Fig. 5. Comparatif des formules chimiques des pénicillines.

capables de provoquer des réponses immunes spécifiques (la plupart étudiant la réponse à IgE) : ces structures pouvant être une partie d'une chaîne latérale, à une chaîne entière, voire la chaîne plus une partie du noyaux bêtalactame et même la molécule de céphalosporine en entier [15–18]. Les deux radicaux R1 et R2 pourraient contribuer à la configuration de différents épitopes, bien que cela ne soit pas complètement démontré [15]. Le radical R2 pourrait aussi être perdu rapidement après ouverture du noyau bêtalactame aussi le produit final épitopique ne ferait intervenir que le noyau bêtalactame et le radical R1 restants [18].

L'étude par TC d'une batterie élargie de céphalosporines permet de mettre en évidence des réactions croisées entre céphalosporines et connaître un peu les épitopes. Dans notre étude par exemple, sur les 11 patients ayant un TC positif pour la céphalosporine incriminée : six (54,5 %) avaient des tests également positifs pour d'autres céphalosporines. Dans les études d'Antunez et al. [5] et de Romano et al. [7], ces taux sont respectivement de 36,8 % et 34,2 %. Dans l'étude d'Antunez et al. [5], la spécificité des tests et les réactions croisées entre céphalosporines ont également été évaluées grâce à la technique des RAST inhibitions. Sur 11 cas étudiés selon cette technique, la céphalosporine incriminée apparaissait être

l'inhibiteur le plus puissant et il existait des degrés variables d'inhibition et donc de réactivités croisées avec les autres céphalosporines. Notamment un cas d'allergie au céfotaxime était inhibé par le céfotaxime et la ceftriaxone (deux céphalosporines partageant le même radical R1) et de façon un peu moins importante pour la céfuroxime (radical R1 similaire) ou un autre cas d'allergie à la ceftriaxone, également inhibé par céfotaxime (même radical R1) et à un moindre degré par le ceftazidime (radical R1 similaire). Selon cette technique, deux tiers des réactions aux céphalosporines semblent dues à la reconnaissance spécifique du radical R1, de même, les réactivités croisées entre céphalosporines impliquent plus fréquemment des céphalosporines partageant un radical R1 identique ou proche. Cette même étude montre cependant des cas sans aucune réactivité croisée dénotée par les RAST inhibitions même lorsque les molécules partagent de grandes similarités dans leurs radicaux et au contraire des cas de céphalosporines croisant entre elles sans similarités dans leurs radicaux (par exemple : céfclor et ceftazidime). Dans notre étude, on retrouve cette même notion de degré de réactivité (Fig. 3). Chez les patients allergiques qui ont plusieurs TC positifs pour les céphalosporines, on note que le seuil de positivité des TC est toujours plus bas pour la céphalosporine

Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	Radical R1	Radical R2
céfazoline		
céfalotine		
Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	Radical R1	Radical R2
cefuroxime		
cefamandol		
cefoxitine		
cefaclor		
Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Radical R1	Radical R2
ceftriaxone		
cefotaxime		
ceftazidime		

Fig. 6. Comparatif des radicaux R1 et R2 des céphalosporines.

incriminée au départ dans l'histoire clinique, les TC pour les autres céphalosporines se positivant à un seuil égal ou supérieur :

- le patient 1 : anaphylaxie de grade III au céfuroxime et positivité pour le céfuroxime dès le prick 1/10, réactivité croisée avec le céfamandole au prick pur et à la céfalotine en IDR pure ;
- le patient 2 : anaphylaxie grade III au céfuroxime avec une positivité pour le céfuroxime en prick pur, réactivité croisée pour le au prick pur, à la ceftriaxone, au céfotaxime, à l'ampicilline, à la pénicilline G en IDR 1/10 et enfin à la céfalotine en IDR pure ;
- le patient 5 : anaphylaxie de grade II au céfuroxime avec positivité au céfuroxime dès le prick et réactivité croisée avec le céfotaxime au prick pur et la ceftriaxone en IDR 1/10 ;
- le patient 6 : anaphylaxie de grade III au céfotaxime avec positivité dès IDR 1/10 et réactivité croisée avec et ceftriaxone en IDR pure ;

- les patients 3 et 4 : TC croisés sont positifs au même seuil que la céphalosporine citée dans l'histoire clinique.

Notre étude révèle donc des profils très variables de cosensibilisation aux céphalosporines. Comme pour d'autres études [5-7,19], nous retrouvons aussi de façon plus fréquente des molécules croissantes partageant le même R1 (céfotaxime, céfuroxime, ceftriaxone) (patients 1, 2, 3, 5, 7), pour autant ces mêmes molécules peuvent croiser avec des céphalosporines aux radicaux très différents ou au contraire ne pas du tout croiser entre elles (patient 13).

5.4. Concernant l'hypersensibilité retardée aux céphalosporines

Dans notre étude, les explorations des hypersensibilités retardées aux céphalosporines étaient réalisées par des IDR à lecture retardée. Tous les tests ont été négatifs. Par la suite ces

tests ont été suivis par des tests de provocation également négatifs. Ainsi tous les cas suspects d'hypersensibilité retardée aux céphalosporines ont été infirmés. Très peu d'études portent spécifiquement sur les réactions d'hypersensibilité retardée aux céphalosporines et les publications décrivent principalement des cas cliniques. La manifestation la plus typique de ce type de réactions est l'exanthème maculopapuleux [20–24]. Une de ces dernières publications en 2006 par Gonzalo et al. [20] concerne deux cas d'érythrodermie (à j2 d'un traitement par céfuroxime et à j4 d'un traitement par céfazoline). Après des pricks et IDR négatifs en lecture immédiate, les IDR réalisés à 2 mg/mL étaient positifs à 48 heures. Des patch tests à six et 11 céphalosporines (dilués à 20 % dans la vaseline ou à 200 mg/mL) étaient tous positifs à 48 heures et négatifs pour les pénicillines, l'aztréonam et l'imipénem (un contrôle des patchs aux céphalosporines était négatif chez dix témoins).

6. Conclusion

Un des freins à l'évaluation des patients suspects d'allergie aux céphalosporines est la méconnaissance des principaux déterminants ou haptènes induisant la réaction immunologique. Les TC semblent se révéler d'une meilleure sensibilité que les tests biologiques dans l'exploration des allergies immédiates aux céphalosporines, estimée entre 76 et 85 %. Une batterie élargie de TC aux céphalosporines permet de déceler des coréactivités entre céphalosporines et notamment mais non exclusivement pour les céphalosporines partageant des radicaux R1 proches. Il existerait ainsi une allergie croisée entre céphalosporines dans 30 à 46 % des cas. Pour les patients présentant une allergie immédiate aux céphalosporines, une allergie croisée aux pénicillines est retrouvée dans 8 à 27 % des cas.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt pour ce travail.

Remerciements

Les auteurs remercient la société française d'allergologie pour l'attribution d'une bourse en 2009 sans laquelle ce travail n'aurait pas pu avoir lieu.

Références

[1] Berche P. Une histoire des microbes, éditions John Libbey eurotext. ISBN : 978-2-74-200674-8–2007 (<http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/ouvrages/e-docs/00/04/30/0D/ouvrages.md?type=text.html>).

[2] Brotzu G. Ricerche su di un nuovo antibiotico. In: Brotzu G, editor. Lavori dell'istituto di Igiene di Cagliari. Cagliari: Tip. C. E. L.; 1948. p. 1–11. Wikipedia 8/12/2009.

[3] Harrison TR. Principes de Médecine Interne. ISBN 2-257-17549-2. Wikipedia 8/12/2009.

[4] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergy to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.

[5] Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404–10.

[6] Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:295–304.

[7] Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234–42.

[8] Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671–7.

[9] Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, de las Heras M, et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996;51:383–6.

[10] Blanca M, Fernandez J, Miranda A, Terrados S, Torres MJ, Vega JM, et al. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:381–5.

[11] Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994;49:108–13.

[12] Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombín C, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438–43.

[13] Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340–7.

[14] Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16–22.

[15] Harle DG, Baldo BA. Drugs as allergens: an immunoassay for detecting IgE antibodies to cephalosporins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92:439–44.

[16] Pham NH, Baldo BA. Beta-lactam drug allergens: fine structural recognition patterns of cephalosporin-reactive IgE antibodies. *J Mol Recognit* 1996;9:287–96.

[17] Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J. Beta-lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1644–50.

[18] Sánchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit* 2003;16:148–56.

[19] Somech R, Weber EA, Lavi S. Evaluation of immediate allergic reactions to cephalosporins in non-penicillin-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:205–9.

[20] Gonzalo-Garijo MA, Rodríguez-Nevado I, de Argila D. Patch tests for diagnosis of delayed hypersensitivity to cephalosporins. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:39–41.

[21] Romano A, Torres MJ, Di Fonso M, Leyva L, Andriolo M, Pettinato R, et al. Delayed hypersensitivity to cefazolin: report on a case involving lymphocyte transformation studies with different cephalosporins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:238–42.

[22] Romano A, Di Fonso M, Artesani MC, Viola M, Adesi FB, Venuti A. Delayed hypersensitivity to cefotetan. *Allergy* 2001;56:260–1.

[23] Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Larocca LM, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:257–66.

[24] Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321–8.