



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Université Claude Bernard  Lyon 1

FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES MERIEUX

ANNEE 2019 N° 303

EVALUATION DE L'ALLERGIE CROISEE ENTRE
AMOXICILLINE ET PIVMECILLINAM CHEZ LA
FEMME ALLERGIQUE A L'AMOXICILLINE
SOUFFRANT D'INFECTION URINAIRE

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 24 octobre 2019

En vue d'obtenir le titre le Docteur en Médecine

Par

Jean-Alexandre CUQ

Né le 04 septembre 1991 à Rillieux-la-Pape (69)

Sous la direction du Professeur Jean-François NICOLAS



Université Claude Bernard  Lyon 1

FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES MERIEUX

ANNEE 2019 N° 303

EVALUATION DE L'ALLERGIE CROISEE ENTRE
AMOXICILLINE ET PIVMECILLINAM CHEZ LA FEMME
ALLERGIQUE A L'AMOXICILLINE SOUFFRANT
D'INFECTION URINAIRE

*ASSESSING CROSS ALLERGY BETWEEN AMOXICILLIN AND
PIVMECILLINAM IN AMOXICILLIN ALLERGIC WOMEN WITH
URINARY TRACT INFECTION*

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 24 octobre 2019

En vue d'obtenir le titre le Docteur en Médecine

Par

Jean-Alexandre CUQ

Né le 04 septembre 1991 à Rillieux-la-Pape (69)

Sous la direction du Professeur Jean-François NICOLAS

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT :

Monsieur le Professeur Frédéric BERARD

MEMBRES :

Monsieur le Professeur Yves ZERBIB

Madame le Docteur Florence HACARD

Madame le Docteur Coline JAULENT

DIRECTEUR :

Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2018-2019

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Comité de
Coordination des Études Médicales

Pierre COCHAT

Directeur Général des Services

Damien VERHAEGUE

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST

Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE
LYON SUD - CHARLES MERIEUX

Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES (ISPB)

Directeur : Christine VINCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE

Doyen : Dominique SEUX

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DE READAPTATION (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

DEPARTEMENT DE FORMATION
ET CENTRE DE RECHERCHE
EN BIOLOGIE HUMAINE

Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES
(STAPS)

Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYON

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES
ET ASSURANCES (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON

Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT
ET DE L'EDUCATION (ESPE)

Directeur Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES
MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie Générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAUX Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Orthopédique
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire

FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PAPAREL Philippe	Urologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RUFFION Alain	Urologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépto gastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardiologique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FRANCO Patricia	Physiologie - Pédiatrie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
LASSET Christine	Épidémiologie, éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LUSTIG Sébastien	Chirurgie Orthopédique
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie Plastique

NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
REIX Philippe	Pédiatrie
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
THAI-VAN Hung	Physiologies - ORL
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et Cytologie Pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie Thoracique - Cardiologie Vasculaire
WALLON Martine	Parasitologie et Mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie
YOU Benoît	Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National

PIERRE Bernard	Cardiologie
----------------	-------------

PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey
SUJOBERT Pierre
VALOUR Florent
VUILLEROT Carole

Immunologie
Hématologie - Transfusion
Maladies Infectieuses
Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BOLZE Pierre-Adrien
DEMILY Caroline
HALFON DOMENECH Carine
JAMILLOUX Yvan
KOPPE Laetitia
PETER DEREK
PUTOUX DETRE Audrey
RAMIERE Christophe
SKANJETI Andréa
SUBTIL Fabien
VISTE Anthony

Gynécologie Obstétrique
Psychiatrie Adulte
Pédiatrie
Médecine Interne - Gériatrie
Néphrologie
Physiologie - Neurologie
Génétique
Bactériologie - Virologie
Biophysique. Médecine nucléaire.
Bio-statistiques
Anatomie

MAITRES DES CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

SUPPER Irène

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy
BERLAND Michel
CAILLOT Jean Louis
CARRET Jean-Paul
ECOCHARD René
FLANDROIS Jean-Pierre
DUBOIS Jean-Pierre
LLORCA Guy
MATILLON Yves
PACHECO Yves
PEIX Jean-Louis
SAMARUT Jacques
TEBIB Jacques

Physiologie
Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
Chirurgie Générale
Chirurgie Orthopédique
Bio-statistiques
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Médecine générale
Thérapeutique
Épidémiologie, Économie Santé et Prévention
Pneumologie
Chirurgie Générale
Biochimie et Biologie moléculaire
Rhumatologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

BLSE : Bêta-lactamases à Spectre Élargi

C1G : Céphalosporines de 1^{ère} Génération

C3G : Céphalosporines de 3^e Génération

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

IU : Infection Urinaire

DRESS : Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms

(Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)

E. Coli : Escherichia Coli

HAS : Haute Autorité de Santé

HSI : Hypersensibilité Immédiate

HSR : Hypersensibilité Retardée

IDR : Intradermo Réaction

IgE : Immunoglobuline E

IV : Intraveineux

PO : Per Os

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Meticilline

SMR : Service Médical Rendu

SMX-TPM : Sulfamethoxazole-Trimethoprim

TPL : Test de Provocation Labiale

TPO : Test de Provocation Orale

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur Frédéric BERARD :

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements fascinants d'Immuno-Allergologie et la passion que vous nous transmettez à travers ceux-ci. J'admire votre raisonnement qui rend les discussions captivantes et éveille à chaque fois un peu plus ma curiosité. Soyez assuré de mon immense reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Yves ZERBIB :

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre dévouement à la formation des futurs médecins généralistes et pour votre disponibilité tout au long de l'internat. Soyez assuré de mon immense reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Florence HACARD :

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre implication dans la conception de ce travail. Merci également pour votre sens de la pédagogie, la qualité de vos enseignements et votre extraordinaire gentillesse. Soyez assurée de mon immense reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Coline JAULENT :

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour tes conseils attentionnés et ta disponibilité tout au long de ce travail de thèse, mais aussi pour tes enseignements en allergologie. Sois assurée de mon immense reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS :

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, et merci pour le temps inestimable que vous m'avez consacré pour le mener à bien. J'admire votre approche de la médecine qui restera un exemple à suivre. Merci également pour le dévouement que vous mettez sans compter dans l'accueil et l'enseignement des étudiants qui s'intéressent à l'Allergologie. Merci pour votre bienveillance et votre accompagnement pour mes projets professionnels futurs. Soyez assuré de mon immense reconnaissance et de mon profond respect.

AUX PROFESSEURS, MEDECINS ET INTERNES QUI M'ONT ACCOMPAGNE AU COURS DE CE TRAVAIL ET DE MON CURSUS

Au Professeur Raphaël TERREUX et au **Docteur Julie-Anne CHEMELLE** : un grand merci à vous pour avoir immédiatement accepté de m'aider et de contribuer à cette étude de thèse. Merci pour cette contribution, pour vos avis et vos explications.

Au Docteur Christine MOUNAYER, qui fut ma première chef de service en tant qu'interne. Pour le savoir que tu m'as transmis, ta patience, ta bienveillance et tes valeurs humaines.

Aux nombreux **Médecins urgentistes** de l'Hôpital Saint Joseph – Saint Luc (Lyon 7^e), aux **Pédiatres** de Romans-sur-Isère (Drôme) et aux **Médecins de Neurologie-Gériatrie** de l'ex Clinique Mutualiste (Lyon 3^e) pour vos enseignements durant mon internat.

Aux Docteurs Franck HUC et **Sébastien REYNARD** pour vos savoirs, votre pédagogie, votre patience et votre professionnalisme. Même si je m'oriente finalement vers une autre discipline que la médecine générale vous avez su me donner le goût pour cet exercice.

Au Docteur Humbert DE FREMINVILLE, pour votre suivi en tant que tuteur de DES.

Un grand merci à **tous les Médecins du service d'Allergologie et Immunologie clinique de Lyon Sud** que je n'ai pas déjà cités. Vous m'avez accueilli chaleureusement dans le monde de l'allergologie et m'avez donné envie de m'y investir. Merci à vous tous.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc PERROT. Une attention toute particulière à vous qui m'avez offert une opportunité immense avec ce poste d'assistant spécialisé dans votre service. Je sais que vous avez œuvré avec difficulté pour que ce projet aboutisse et pour organiser ma venue. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A MA FAMILLE, A MES AMIS

Merci à vous tous pour votre soutien.

Je vous invite à lire l'autre version pour des remerciements plus personnels.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	17
II.	RESUME.....	18
III.	REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE.....	19
IV.	ARTICLE.....	22
V.	DISCUSSIONS GENERALES.....	48
VI.	CONCLUSIONS GENERALES.....	51
VII.	CONCLUSIONS SIGNEES.....	53
VIII.	REFERENCES.....	55
IX.	ANNEXES.....	58

I. INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) sont très fréquentes en France puisqu'elles représentent le premier site d'infection bactérienne en termes de fréquence avec une incidence annuelle globale estimée entre 4 et 6 millions [1,2]. La majorité des IU communautaires sont diagnostiquées et traitées en médecine ambulatoire par les médecins généralistes [2] et *Escherichia Coli* (*E. Coli*) est le pathogène responsable dans 90% des cas [3]. Les femmes sont nettement plus touchées que les hommes puisqu'une femme sur trois fera une cystite au cours de sa vie, contre un homme sur vingt [4-6].

L'IU se définit par l'association de symptômes fonctionnels urinaires (brûlures mictionnelles, pollakiurie, dysurie, hématurie, impériosité) et d'une leucocyturie (significative si $> 10^4/\text{ml}$). L'ensemble de signes cliniques et biologiques permet de distinguer les infections urinaires « simples », des infections urinaires « à risque de complication » (**Annexe A**) [3]. Dans la cystite aigüe simple et la cystite gravidique, le traitement probabiliste repose sur la prise unique de fosfomycine-trométamol en première intention, puis sur le pivmécillinam en seconde intention (**Annexe B** et **C**). Cet ordre de préférence est le même et doit être adapté à l'antibiogramme en cas de colonisation urinaire chez la femme enceinte (**Annexe C**) et dans la cystite aigüe à risque de complication (**Annexe D**). Ainsi le pivmécillinam, qui est une amidinopénicilline appartenant aux bêta-lactamines, détient une place prépondérante dans la stratégie de l'antibiothérapie des IU simples et à risques de complications de l'adulte. Cependant, en cas d'allergie à l'une des bêta-lactamines, toutes les bêta-lactamines sont contre-indiquées et le prescripteur sera obligé d'avoir recours aux fluoroquinolones qui sont pourvoyeuses de fortes résistances, ou au nitrofurantoïne potentiellement responsable d'évènements indésirables graves [3,7].

Pourtant, très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant le risque d'allergie croisée entre le pivmécillinam et les autres bêta-lactamines, dont l'amoxicilline qui est le premier antibiotique pourvoyeur d'allergie en France avec 29% de l'anaphylaxie médicamenteuse [8,9]. Nous avons donc évalué la fréquence de survenue de l'allergie croisée entre le pivmécillinam et l'amoxicilline dans une cohorte de femmes allergiques à l'amoxicilline adressées dans le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lyon Sud en France. En parallèle, nous avons comparé les structures moléculaires du pivmécillinam à 44 bêta-lactamines dont l'amoxicilline afin d'apporter une explication aux résultats de notre étude clinique.

II. RESUME

CONTEXTE : Le pivmécillinam est une pénicilline utile dans le traitement de l'infection urinaire de la femme. Elle est par principe contre-indiquée en cas d'allergie aux pénicillines. Cependant, peu d'études ont été menées sur la réactivité croisée du pivmécillinam avec les autres pénicillines/bêta-lactamines et en particulier avec l'amoxicilline qui est la molécule la plus utilisée.

OBJECTIFS : Afin de tester la possibilité d'utiliser le pivmécillinam dans l'infection urinaire de la femme allergique à l'amoxicilline nous avons réalisé une étude clinique et moléculaire analysant la réactivité croisée entre pivmécillinam et amoxicilline.

MATERIELS ET METHODES : 19 femmes allergiques à l'amoxicilline avec histoire clinique d'hypersensibilité immédiate ou retardée évocatrice et tests cutanés positifs ont reçu des tests cutanés immédiats et/ou retardés au pivmécillinam et à d'autres bêta-lactamines. Le pivmécillinam a été administré aux sujets dont les tests étaient négatifs. En parallèle, une analyse comparative moléculaire a été réalisée entre le pivmécillinam et d'autres bêta-lactamines dont l'amoxicilline.

RESULTATS : Aucune femme allergique à l'amoxicilline (tests cutanés positifs) n'a développé de test positif au pivmécillinam et toutes les femmes ont toléré le test de provocation orale au pivmécillinam. L'analyse chimique par modélisation moléculaire a montré une faible similitude structurale entre les 2 antibiotiques.

CONCLUSIONS : Les structures chimiques du pivmécillinam et de l'amoxicilline sont suffisamment différentes pour qu'aucune réaction croisée clinique n'ait été constatée entre ces 2 molécules chez les 19 femmes de l'étude. Ainsi, en cas d'allergie à l'amoxicilline chez la femme, il apparait donc possible de prescrire du pivmécillinam.

III. REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE

Recommandations sur la prise en charge de l'infection urinaire

En 2017, un groupe d'experts pluridisciplinaires sous l'égide de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), a actualisé les recommandations de l'utilisation de l'antibiothérapie dans les infections urinaires bactériennes de l'adulte, initialement publiées en 2008. Ce groupe d'experts s'est notamment intéressé aux derniers travaux réalisés sur l'épidémiologie et les résistances d'E. Coli vis-à-vis des principaux antibiotiques ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les IU (**Annexe F**). Ainsi le fosfomycine-trométamol, avec seulement 3% de souches non sensibles et moins de 5% de résistances, devient l'antibiotique à privilégier dans les IU simples. A l'inverse, l'amoxicilline (associé ou non à l'acide clavulanique) et le sulfaméthoxazole-triméthoprime (SMX-TPM) admettent plus de 20% de souches résistantes et doivent être évitées en traitement probabiliste [3]. Quant au pivmécillinam, sa position dans la stratégie thérapeutique des IU a été confirmée en seconde ligne pour les IU simples et la cystite gravidique. De plus, il bénéficie désormais d'un remboursement par l'assurance maladie au même titre que les autres antibiotiques indiqués dans les IU ce qui l'amène à être de plus en plus prescrit.

Les recommandations sur l'utilisation des bêta-lactamines en cas d'allergie

La pénicilline fut officiellement découverte en 1928 par Alexander Fleming et produite par l'industrie à partir de 1942 sous une forme aujourd'hui connue comme la pénicilline G. Rapidement, dans les années 1950 les premiers signes d'antibiorésistance apparaissent. Le développement de la biologie moléculaire et l'amélioration des techniques de production vont permettre dès 1959, la création de nouvelles pénicillines de synthèse en modifiant les chaînes latérales, notamment par John Sheehan. Alors que la notion d'allergie existe depuis des siècles, la nouvelle diversité des sous-classes de pénicillines va voir émerger la notion d'allergie croisée, décrite pour la première fois par un groupe de chercheurs japonais [10]. En 1962, l'équipe de GT Stewart va étudier pour la première fois l'incidence de l'allergie croisée entre les pénicillines [11]. Puis, de nombreux travaux verront le jour, s'intéressant aux allergies croisées entre les pénicillines avec notamment l'équipe de Blanca en 1988 [12] et la publication de 3 cas expliquant pour la première fois que l'allergie croisée entre pénicillines ne serait pas si fréquente que décrit initialement.

Cependant, par principe de précaution et de sécurité, étant donné que toutes les bêta-lactamines sont produites à partir d'un dénominateur commun, les recommandations sur l'utilisation des bêta-lactamines maintiennent depuis toujours la contre-indication de l'utilisation de toutes les bêta-lactamines en cas d'allergie à l'une d'entre elles [13].

Données sur l'allergie croisée entre le pivmécillinam et les autres bêta-lactamines

Il n'existe pas dans la littérature scientifique, d'étude sur l'allergie croisée entre le pivmécillinam et une autre bêta-lactamine, ni même sur l'allergie croisée entre le pivmécillinam et tout autre molécule thérapeutique. En revanche, la notion d'allergie au pivmécillinam apparaît dans l'étude de Møller et al. [14] qui a cherché à évaluer les différences de réactivité entre des solutions hydrophiles et hydrophobes lors de tests cutanés et a réalisé des patchs tests à l'aide de pivmécillinam chez des pharmaciens atteints d'eczéma de contact allergique.

Cette absence de données sur l'allergie au pivmécillinam peut s'expliquer par le fait que cet antibiotique est utilisé dans un nombre restreint de pays en dehors de l'Europe. En effet, bien que cette molécule ait obtenu l'AMM en France en 1981 [15] et soit largement utilisée dans les pays scandinaves depuis plus de vingt ans sans augmentation significative des taux de résistance [16], elle n'est pas utilisée aux États-Unis car elle n'est pas approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) [17]. Pourtant, certains auteurs suggèrent de réévaluer le pivmécillinam dans les IU à risque de complication ou les IIU graves compte tenu du faible taux de résistances d'E. Coli vis-à-vis du pivmécillinam [18]. En France, cette éventualité reste ouverte puisque le comité de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui a estimé le Service Médical Rendu du pivmécillinam dans l'IU simple et à risque de complication comme « important », n'a pas pu rendre de rapport dans d'autres situations en raison de l'absence d'études [15].

Conclusions/mise en perspective

L'histoire de la découverte et de la production des pénicillines associée d'une part aux premières descriptions de l'allergie croisée et d'autre part à la survenue de l'antibiorésistance, ont façonnées les recommandations de bonne utilisation actuelles des bêta-lactamines. Ainsi, aujourd'hui en France l'utilisation de toutes les bêta-lactamines est contre-indiquée en cas d'allergie à l'une d'entre-elles. Pourtant, les très nombreuses données de la littérature scientifique sur le sujet montrent que l'allergie croisée au sein des bêta-lactamines est moins

fréquente que prévu et notamment entre l'amoxicilline et les Céphalosporines de 3^e génération (C3G) qui sont les deux plus utilisées actuellement [19].

En revanche il n'existe pas de données disponibles évaluant l'allergie croisée entre l'amoxicilline et le pivmécillinam qui est un antibiotique ayant une place très intéressante dans le traitement de l'IU de la femme tant pour son efficacité que pour son faible impact écologique ou encore son coût.

IV. ARTICLE

En cours de soumission au JACI In Practice (The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice)

Titre : Peut-on prescrire du pivmécillinam dans l'infection urinaire de la femme allergique à l'amoxicilline ?

Évaluation de l'allergie croisée entre amoxicilline et pivmécillinam chez la femme allergique à l'amoxicilline.

Auteurs : Cuq JA* (3) , Jaulent C* (1), Hacard F (1-2), Chemelle JA*, Berard F (1-2), Nosbaum A (1-2), Terreux R, Nicolas JF* (1-2-3),

Affiliations :

(1) Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civiles de Lyon, 69495, Pierre-Bénite, France

(2) INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

(3) Université Claude Bernard Lyon 1, 69437 Lyon Cedex 03, France

Correspondance : Cuq JA

Mots-clés : pivmécillinam, amoxicilline, allergie croisée, bêta-lactamines, analyse de similarité

Conflits d'intérêt:

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

Résumé

Contexte : Le pivmécillinam est une pénicilline utile dans le traitement de l'infection urinaire de la femme. Elle est par principe contre-indiquée en cas d'allergie aux pénicillines. Cependant, peu d'études ont été menées sur la réactivité croisée du pivmécillinam avec les autres pénicillines/bêta-lactamines et en particulier avec l'amoxicilline qui est la molécule la plus utilisée.

Objectifs : Afin de tester la possibilité d'utiliser le pivmécillinam dans l'infection urinaire de la femme allergique à l'amoxicilline nous avons réalisé une étude clinique et moléculaire analysant la réactivité croisée entre pivmécillinam et amoxicilline.

Matériels et méthodes : 19 femmes allergiques à l'amoxicilline avec histoire clinique d'hypersensibilité immédiate ou retardée évocatrice et tests cutanés positifs ont reçu des tests cutanés immédiats et/ou retardés au pivmécillinam et à d'autres bêta-lactamines. Le pivmécillinam a été administré aux sujets dont les tests étaient négatifs. En parallèle, une analyse comparative moléculaire a été réalisée entre le pivmécillinam et d'autres bêta-lactamines dont l'amoxicilline.

Résultats : Aucune femme allergique à l'amoxicilline (tests cutanés positifs) n'a développé de test positif au pivmécillinam et toutes les femmes ont toléré le test de provocation orale au pivmécillinam. L'analyse chimique par modélisation moléculaire a montré une faible similitude structurale entre les 2 antibiotiques.

Conclusions : Les structures chimiques du pivmécillinam et de l'amoxicilline sont suffisamment différentes pour qu'aucune réaction croisée clinique n'ait été constatée entre ces 2 molécules chez les 19 femmes de l'étude. Ainsi, en cas d'allergie à l'amoxicilline chez la femme, il apparaît donc possible de prescrire du pivmécillinam.

INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) sont des infections bactériennes très fréquentes dont le traitement repose sur le fosfomycine-trométamol en première intention et le pivmécillinam, une pénicilline très efficace dans cette indication, en seconde intention (**Annexes A et B**). Cependant, en cas d'allergie à une molécule de la famille des pénicillines/bêta-lactamines, l'ensemble des molécules de cette famille est, par principe, contre-indiqué [1]. Dans ce contexte, le pivmécillinam ne sera jamais donné obligeant le prescripteur à utiliser un antibiotique à large spectre comme les fluoroquinolones pour le traitement probabiliste d'une IU simple avec des conséquences bactériologiques et médico-économique non négligeables [2].

Les bêta-lactamines sont la plus grande classe d'antibiotiques (**Annexe C**). Elles possèdent toutes un noyau β -Lactame constitué par une amide cyclique à 4 atomes, accolé à un hétérocyclique à 5 atomes (pénicillines) ou 6 atomes (céphalosporines) (**Figure 1**). L'amoxicilline (aminopénicilline) est la bêta-lactamine la plus fréquemment utilisée et donc la plus impliquée dans les réactions allergiques. Nous l'avons donc choisi pour représenter les bêta-lactamines dans notre étude. Le pivmécillinam (amidinopénicilline) ou esther de pivaloxy méthyle de mécillinam est le précurseur du mécillinam qui est responsable de l'activité antibiotique (**Figure 1**). Bien qu'elles soient toutes les deux des pénicillines, l'amoxicilline et le pivmécillinam n'ont en commun que le noyau de base des pénicillines (l'acide 6-Aminopénicillanique). L'amoxicilline possède une chaîne latérale composée d'une fonction amide, une fonction amine primaire et d'un noyau benzyl-para-hydroxyle. Le pivmécillinam possède deux chaînes latérales, l'une composée d'une fonction ester, hydrolysée lors du métabolisme de la prodrogue, l'autre composée d'une imine et d'un hétérocycle à 6 carbones et 1 azote (**Figure 1**). On sait que la similarité des chaînes latérales entre deux bêta-lactamines augmente le risque d'allergie croisée entre elles. [3-5], ce qui explique les réactivités croisées fréquentes entre amoxicilline et céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G) mais pas avec les 3^e génération (C3G) [3]. En revanche, la réactivité croisée entre le pivmécillinam et les autres pénicillines/bêta-lactamines n'a jamais été étudiée.

Afin d'évaluer la réactivité croisée entre pivmécillinam et amoxicilline nous avons pratiqué des tests cutanés et de provocation orale de pivmécillinam chez 19 femmes allergiques à l'amoxicilline. En parallèle, nous avons comparé les structures moléculaires et analysé les similitudes entre les 2 pénicillines. Notre étude montre que le pivmécillinam possède une structure moléculaire suffisamment lointaine de celle de l'amoxicilline pour qu'il n'y ait pas de réactivité croisée clinique entre les 2 molécules chez les 19 femmes de l'étude.

MATERIELS ET METHODES

Patients

Les sujets ont été recrutés de manière prospective d'octobre 2018 à septembre 2019 parmi les femmes adressées en consultation dans le service d'allergologie du CHU de Lyon Sud. Seules les femmes étaient recrutées puisque la seule indication du pivmécillinam en France est l'IU de la femme [6]. Pour être incluses, les femmes devaient être allergiques à l'amoxicilline, c'est-à-dire avoir une histoire clinique évocatrice d'hypersensibilité immédiate ou retardée à l'amoxicilline et des tests cutanés positifs à l'amoxicilline. La **Figure 2** résume l'algorithme d'inclusion dans l'étude.

Hypersensibilité immédiate. Lorsque l'interrogatoire faisait suspecter une hypersensibilité immédiate, les sujets recevaient un prick test avec une solution d'amoxicilline diluée à 20 mg/ml. La lecture à 20 minutes considérait le test comme positif en cas d'apparition d'un érythème d'au moins 10 mm de diamètre associé à une papule d'au moins 3 mm de diamètre. Si le test était négatif, nous faisons une série d'IDR à lecture immédiate de concentration croissance (10-2, puis 10-1, puis pure) à l'aide d'amoxicilline à 20 mg/ml selon les recommandations européennes [7]. L'IDR était positive si la taille de la papule à 20 minutes était au moins deux fois supérieure à celle de la papule mesurée lors de l'injection. En cas de négativité de l'ensemble de ces tests cutanés, le sujet recevait une dose de rappel d'amoxicilline de 50 mg (1/10^e de la dose totale) et était reconvoqué un mois plus tard pour réaliser une seconde ligne de tests cutanés identiques. En effet, dans l'hypersensibilité immédiate, il a été montré que 80% des patients perdaient leur réactivité cutanée au fil du temps [8-10]. Au total, 17 femmes avec une allergie immédiate à l'amoxicilline ont été incluses et l'ensemble de leurs caractéristiques dont le grade de sévérité de l'accident initial est répertorié dans le **Tableau I**.

Hypersensibilité retardée. Lorsque l'interrogatoire faisait suspecter une hypersensibilité retardée, les sujets recevaient des patchs tests avec de l'amoxicilline diluée à 20 mg/ml, qu'elles déposaient à 48 heures à domicile et que nous lisions en consultation à 72 heures. Le résultat était positif lorsqu'il y avait un érythème papuleux (noté « + »), ou un érythème vésiculeux (noté « ++ »), ou un érythème bulleux (noté « +++ »). Si le patch test était négatif, nous faisons une série d'IDR à lecture retardée (72 heures) de concentration croissance (10-2, puis 10-1, puis pure) à l'aide d'amoxicilline à 20 mg/ml selon les recommandations européennes [7]. L'IDR à lecture retardée était positive (noté « + ») en cas de lésion visible à 72h (papule œdémateuse, papule infiltrée, eczéma). Ainsi, 2 femmes avec

une allergie retardée à l'amoxicilline ont été incluses et l'ensemble de leurs caractéristiques dont le type de toxidermie est répertorié dans le **Tableau II**.

Pour les tests cutanés d'hypersensibilité immédiate, le témoin positif était l'histamine et le témoin négatif était du NaCl 0,9%. Les pricks tests étaient réalisés sur l'avant-bras, les patchs tests et les IDR étaient réalisés dans le dos.

Si les tests cutanés étaient négatifs, la patiente recevait trois doses croissantes d'amoxicilline. En cas d'absence de réaction clinique, le diagnostic d'allergie à l'amoxicilline était exclu et le sujet sortait de l'étude (**Figure 2**). Chaque sujet recevait les informations sur les risques potentiels des explorations allergologiques cutanés et de provocation orale et tous les consentements étaient obtenus avant le début des tests. L'étude a été validé par un comité d'éthique local.

Exploration allergologique : recherche de sensibilisation croisée aux bêta-lactamines

Les 19 femmes allergiques à l'amoxicilline ont été reconvoquées entre 3 à 5 semaines après les tests cutanés pour tester le pivmécillinam et 2 autres bêta-lactamines (ceftriaxone et cefpodoxime) qui sont des C3G très utilisées et avec très peu de réactivité croisée avec l'amoxicilline [11].

L'ensemble des tests cutanés (pricks tests, patchs test et IDR) ont été réalisés à l'aide de solutions de ceftriaxone concentrée à 2 mg/ml, cefpodoxime concentrée à 2 mg/ml, et pivmécillinam concentrée à 20 mg/ml selon les recommandations [7]. Les témoins positifs et négatifs et la localisation des tests étaient les mêmes que pour les tests cutanés à l'amoxicilline. Les critères de positivité et les délais de lecture étaient les mêmes que pour les tests à l'amoxicilline.

Les 17 femmes avec une allergie immédiate à l'amoxicilline ont reçu des pricks tests avec ceftriaxone, cefpodoxime et pivmécillinam. En cas de négativité, pour le ceftriaxone uniquement elles recevaient une série d'IDR à lecture immédiate de concentration croissante (10-2, puis 10-1, puis pure). Pour les 3 molécules, en cas de tests cutanés négatifs elles recevaient un test de provocation labial (TPL) qui consistait en l'application de la solution contenant l'antibiotique sur la lèvre, puis sur la langue, puis en gargarisme. Si aucune réaction clinique n'était constatée, nous faisons un test de provocation orale (TPO) pour le cefpodoxime et le pivmécillinam et intraveineux pour le ceftriaxone, selon le protocole A/B/C. Ce dernier consiste en une augmentation progressive des doses toutes les 2 heures, la dose A étant un placebo, la dose B étant une demi-dose et la dose C étant une dose complète. Les doses complètes correspondaient aux posologies usuelles recommandées et étaient

respectivement 1000 mg, 100 mg et 200 mg pour le ceftriaxone, le cefpodoxime et le pivmécillinam. Les sujets étaient surveillés sur le plan clinique (symptômes d'anaphylaxie, pouls, tension, fréquence respiratoire, température, saturation, symptômes digestifs ou cutanés) tout au long des tests de provocation et jusqu'au minimum 2 heures après l'ingestion de la dose complète. Si aucune manifestation clinique n'était constatée, l'absence d'allergie croisée était confirmée. Si un test cutané était positif ou que la patiente réagissait au TPL et/ou au test de provocation le diagnostic d'allergie croisée était posé et la patiente était contre-indiquée à la molécule en cause.

Pour les 2 femmes avec une allergie retardée à l'amoxicilline, le schéma de tests cutanés et de provocation était identique à la différence que les pricks tests étaient remplacés par des patchs tests et que nous ne faisons pas d'IDR au ceftriaxone (**Tableau IV**). Les critères de positivité et négativité étaient identiques.

Chimie des pénicillines

Afin d'analyser la similarité chimique entre le pivmécillinam et le mécillinam (pour rappel, le pivmécillinam est une prodrogue métabolisée en mécillinam par hydrolyse de la chaîne latérale) et l'amoxicilline d'une part et l'ensemble des bêta-lactamines d'autre part, nous avons sélectionné 44 bêta-lactamines incluant le pivmécillinam et le mécillinam. Pour chacune des molécules une optimisation géométrique a été effectuée grâce au logiciel MOE en utilisant le champ de forces Amber ff14. Nous avons calculé le fingerprint MACCS 166. Il permet de décrire chaque molécule par un vecteur de 166 nombres entiers correspondant à des questions de comptage. La valeur de la similarité, calculée au moyen de la fonction de Tanimoto, est rendue sous la forme d'une unique valeur numérique comprise entre 0 et 1. Plus la valeur tend vers 1 plus la similarité entre deux molécules est importante. A l'inverse, plus la valeur est proche de 0, moins les molécules sont similaires. Nous avons débuté cette étude en comparant deux à deux les molécules d'intérêt : pivmécillinam/amoxicilline et mécillinam/amoxicilline puis nous avons appliqué notre méthode comparative à l'ensemble des 44 bêta-lactamines.

RESULTATS

Étude clinique

Nous avons étudié d'octobre 2018 à septembre 2019 une cohorte de 281 femmes âgées de 18 à 99 ans adressées dans le service pour allergie à l'amoxicilline. Parmi elles, 19 diagnostics d'hypersensibilité allergique à l'amoxicilline ont été portés, 17 allergies immédiates et 2 allergies retardées.

- Patients allergiques à l'amoxicilline

Les 17 allergies immédiates avaient développé un grade I (1 cas ; 6%), un grade II (4 cas ; 24%) et un grade III (12 cas ; 70%) (**Tableau I**). Les tests cutanés étaient positifs chez les 17 patientes : (i) les prick tests étaient positifs dans 11 cas (65%) et négatifs dans 6 cas (35%) ; (ii) les IDR étaient positives dans les 6 cas où les pricks tests étaient négatifs. Les 2 allergies retardées avaient développé un exanthème (1 cas) et un DRESS (1 cas) et présentaient toutes les 2 des patch tests positifs (**Tableau II**).

- Réactivités croisées cliniques entre pivmécillinam et amoxicilline.

Les 19 patientes allergiques à l'amoxicilline ont ensuite reçu une série de tests cutanés incluant pivmécillinam. Aucune des 17 patientes présentant une allergie immédiate à l'amoxicilline n'a développé de test positif à pivmécillinam ce qui a autorisé la prise du médicament qui a été très bien toléré jusqu'à la dose complète de 200 mg (**Tableau III**). Les résultats sont similaires pour les 2 femmes présentant une allergie retardée à l'amoxicilline. Les patchs tests au pivmécillinam étaient négatifs et les épreuves de provocation orale jusqu'à 200 mg de pivmécillinam ont été parfaitement tolérées dans les 2 cas (**Tableau IV**).

- Réactivités croisées cliniques entre amoxicilline et céphalosporines de 3^o génération.

Les 19 patientes de l'étude ont également reçu des tests cutanés avec ceftriaxone et cefpodoxime, et si les résultats étaient négatifs le test de provocation avec chaque molécule était réalisé.

Aucune des 17 patientes présentant une allergie immédiate à l'amoxicilline n'a développé de tests cutanés positifs aux 2 molécules. Les injections de ceftriaxone ont été très bien tolérées chez les 17 patientes jusqu'à la dose complète de 1000 mg. Lors de la prise de cefpodoxime, 16 patientes l'ont parfaitement bien toléré et 1 patiente a présenté un prurit du dos et des seins 15 minutes après la prise d'1 mg de cefpodoxime obligeant l'arrêt des tests (**Tableau III**).

Pour les 2 patientes présentant une allergie retardée à l'amoxicilline, aucune n'a développé de tests cutanés positifs et les épreuves de provocation ont été très bien tolérées pour le ceftriaxone 1000 mg et le cefpodoxime 100 mg (**Tableau IV**).

Étude moléculaire

Nous avons calculé une similarité de 0,54 entre amoxicilline et pivmécillinam (**Tableau Va**) et de 0,67 entre amoxicilline et mécillinam (**Tableau Vb**). Par ailleurs la similarité entre pivmécillinam et mécillinam est faible, mesurée à 0,43. Ceci montre que pivmécillinam et mécillinam sont 2 molécules très différentes et que le mécillinam est plus proche structurellement de l'amoxicilline que ne l'est le pivmécillinam. Cette différence s'explique par l'absence, dans le mécillinam, de la chaîne latérale du pivmécillinam suite à son hydrolyse (**Figure 1**). Compte-tenu des résultats on peut conclure que la similarité calculée entre amoxicilline et pivmécillinam/mécillinam est faible, ce qui est un argument pour une réactivité croisée immunologique faible.

Nous avons ensuite calculé la similarité moléculaire entre pivmécillinam/mécillinam et l'ensemble des 44 bêta-lactamines sélectionnées (**Tableaux Va et Vb**). Nous observons une très grande hétérogénéité des résultats pour les 2 molécules avec des similarités très fortes ($>0,80$) ou très faibles ($< 0,30$) avec certaines molécules de la batterie de bêta-lactamines. Par exemple, une similarité forte de 0,89 est observée entre cefotaxime et pivmécillinam. Cette similarité tombe à 0,44 entre cefotaxime et mécillinam, du fait de la chaîne latérale de la prodrogue. La cefixime présente également une forte similarité (0,86) avec le pivmécillinam, mais de seulement 0,44 avec le mécillinam. Enfin, la similarité entre cefamandole et pivmécillinam est également élevée (0,85) ce qui n'est pas le cas avec mécillinam (0,41).

Concernant le mécillinam, nous ne mesurons qu'une seule forte similarité de 0,86 avec la pénicilline G. Cette valeur tombe à 0,46 entre pivmécillinam et pénicilline G du fait de la chaîne latérale.

Parmi les molécules présentant les plus faibles similarités avec le pivmécillinam, notons l'acide clavulanique (0,28), le sulbactam (0,29) ou la cefoperazone (0,31). De très faibles taux sont observés entre le mécillinam et notamment cefoperazone (0,22), ceftazidime (0,29) et ceftriaxone (0,31).

DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude clinique dans le but d'évaluer la prévalence de l'allergie croisée entre l'amoxicilline et le pivmécillinam. Sur les 19 femmes incluses allergiques à l'amoxicilline, 17 avaient une allergie immédiate (**Tableau I**) et 2 avaient une allergie retardée (**Tableau II**). Elles ont toutes été soumises à une série de tests cutanés avec 3 bêta-lactamines dont le pivmécillinam et des résultats négatifs aux tests cutanés autorisaient un test de provocation aux molécules en question.

Aucune allergie croisée n'a été retrouvée entre l'amoxicilline et le pivmécillinam chez les 19 femmes de l'étude. En effet, l'ensemble des tests cutanés étaient négatifs pour le pivmécillinam et les provocations orales progressives jusqu'à la dose usuelle de 200 mg de pivmécillinam ont été parfaitement bien tolérées chez les 19 patientes (**Tableaux III et IV**). En parallèle, l'étude de similarité moléculaire (**Tableaux Va et Vb**) entre pivmécillinam ou mécillinam et un ensemble d'antibiotiques de type bêta-lactamine couramment utilisées à l'hôpital a montré plusieurs points :

- Le pivmécillinam présente une forte similarité ($> 0,85$) avec plusieurs molécules : cefotaxime, cefixime et cefamandole.
- Le pivmécillinam présente une similarité basse avec l'amoxicilline (0,54).
- Le mécillinam présente des similarités faibles à modérées avec les molécules étudiées sauf avec la pénicilline G (0,86), du fait de l'hydrolyse de sa chaîne latérale.

Puisque nous ne pouvons prédire la forme incriminée dans la réaction d'hypersensibilité allergique (pivmécillinam non métabolisé ou mécillinam suite à l'hydrolyse de la chaîne latérale), nous émettons l'hypothèse que la prise de pivmécillinam conduit à un mélange de pivmécillinam et de mécillinam. Nos valeurs de similarités (**Tableaux Va et Vb**) montrent que l'amoxicilline, du fait d'un faible taux de similarité (0,54 avec pivmécillinam et 0,67 avec mécillinam) est un choix de substitution sécuritaire. Notons que, d'après les valeurs de similarités, le pivmécillinam ne semble pas à prescrire en cas d'allergie au cefotaxime, cefixime ou cefamandole car elles sont très proches structurellement.

Il s'agit de la première cohorte étudiant l'allergie croisée entre le pivmécillinam et une autre pénicilline. L'allergie au pivmécillinam a déjà été décrite en 1992 dans une étude de Møller WE et al. [12] mais seulement pour alimenter une expérience visant à comparer la différence de réactivité des patchs-tests réalisés avec une solution hydrophile ou hydrophobe. Cette absence d'étude sur l'allergie au pivmécillinam peut s'expliquer par deux points : (i) la

seule indication du pivmécillinam en France et en Europe est l'infection urinaire de la femme et il n'est pas indiqué en première intention [6,13] ; (ii) c'est un antibiotique qui est encore peu connu dans le monde, comme par exemple aux États-Unis où il n'est pas approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) [14]. Pourtant, c'est un antibiotique admettant une bonne efficacité et un faible taux de résistance laissant penser à certains auteurs qu'il devrait être évalué dans des indications plus larges [15].

Dans cette étude où nous avons montré qu'aucune allergie croisée n'était survenue entre amoxicilline et pivmécillinam, nous avons pu corroborer ce résultat par l'analyse moléculaire qui montrait un taux de similarité faible entre les 2 molécules. Ainsi, nous pensons apporter un argument fort pour autoriser la prescription en toute sécurité du pivmécillinam chez la femme allergique à l'amoxicilline souffrant d'infection urinaire.

Lors de cette étude nous avons également testé 2 céphalosporines de 3^e génération (C3G)(cefpodoxime et ceftriaxone) (**Tableaux III et IV**), dans le but de rechercher la survenue d'une allergie croisée avec l'amoxicilline, selon le même protocole qu'avec le pivmécillinam. Ici encore, nous n'avons pas retrouvé de réaction croisée entre l'amoxicilline et ces 2 C3G chez les 19 femmes de notre cohorte. Ce résultat concorde avec de nombreuses études montrant le très faible taux d'allergie croisée entre pénicillines et C3G [11,16].

Enfin, dans notre analyse moléculaire, en comparant pivmécillinam/mecillinam à 42 autres bêta-lactamines, nous avons apporté un argument supplémentaire en faveur d'une faible prévalence d'allergie croisée entre pénicillines et C3G puisque la celle qui admet la plus grande similarité avec le mecillinam est la ceftizoxime (0,68) ce qui correspond à une similarité modérée/faible.

La principale limite de l'étude est représentée par la taille modeste de l'échantillon. Sur les 281 femmes testées sur un an dans le service d'allergologie du CHU de Lyon Sud, seulement 19 ont finalement été diagnostiqués allergiques à l'amoxicilline. Ce faible pourcentage de diagnostic positif (6,76%) concorde avec les chiffres avancés par une volumineuse méta-analyse basée sur 24 études de cohortes montrant que seulement 5% des patients se disant allergiques aux pénicillines le sont vraiment [17]. Cependant notre étude nécessiterait de poursuivre les inclusions pour bénéficier d'un nombre plus conséquent de sujets afin de gagner en puissance.

Dans le but de rendre les données de l'étude exploitables et applicables à la population réelle, nous avons limité les critères d'exclusion à l'absence d'allergie à l'amoxicilline et au sexe masculin en raison de l'absence d'indication du pivmécillinam chez l'homme actuellement.

Tous les autres critères d'exclusions étaient relatifs et l'inclusion des sujets pouvaient être différée dans un second temps une fois le critère contrôlé (grossesse terminée, prise d'antihistaminique de corticoïdes ou d'immunosuppresseur suspendue, défaillance d'organe sous-jacente stabilisée). Il est à noter que le grade de la réaction clinique, le type de réaction retardée ou la sévérité de la réaction ne constituaient pas un critère de sélection.

Ainsi, ce travail apporte la première évaluation de l'allergie croisée entre l'amoxicilline et le pivmécillinam chez la femme. Dans la mesure où aucune réaction croisée n'a été constaté entre ces deux molécules, nous recommandons une réévaluation des indications du pivmécillinam dans l'infection urinaire de la femme allergique à l'amoxicilline, car il semble qu'il pourrait être prescrit en toute sécurité dans ce contexte. Ce travail apporte également un argument supplémentaire en faveur de la très faible fréquence voire absence d'allergie croisée entre pénicilline et C3G. Cette donnée devrait aussi faire réactualiser l'utilisation des C3G en cas d'allergie aux pénicillines. Enfin, dans le but d'améliorer les pratiques futures, il serait intéressant de pouvoir classer toutes les bêta-lactamines selon leur structure et leur potentiel de réactivité croisée entre-elles afin de limiter l'éviction systématique et de proposer des substitutions sécuritaires aux prescripteur tout en évitant le recours systématique aux antibiotiques à large spectre d'emblée.

CONCLUSIONS

Plusieurs points importants se dégagent de cette étude :

- Dans l'IU de la femme allergique à l'amoxicilline, le pivmécillinam pourrait être prescrit en toute sécurité et la contre-indication pourrait être levée ;
- L'analyse comparative des structures moléculaires du pivmécillinam et de l'amoxicilline explique cette absence de réactivité croisée par une faible taux de similarité et notamment des chaînes latérales.
- Dans le futur, il serait intéressant de pouvoir classer les bêta-lactamines en fonction de leur structure moléculaire pour évaluer leur probabilité de réaction croisée.

REFERENCES

1. ANSM. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé. Résumé des Caractéristiques du Produit: Pivmécillinam. 2016 juin. [En ligne] Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0294411.htm>. Consulté le 2 juin 2019.
2. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2014;133(3):790-6.
3. 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.* sept 1996;98(3):671-7.
4. Patriarca G, D’Ambrosio C, Schiavino D, Nucera E. Allergy to betalactams: relationship between chemical structure and antigenicity of molecules. *J Investig Allergol Clin Immunol.* août 1999;9(4):215-21.
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.* févr 2006;117(2):404-10.
6. SPILF. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte. 2017 juin. [En ligne] Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>. Consulté le 2 juin 2019.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* juin 2013;68(6):702-12.
8. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* sept 1981;68(3):171-80.
9. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* mai 1999;103(5 Pt 1):918-24.
10. Comte D, Petitpierre S, Bart PA, Spertini F. Allergie aux B-lactamines. *Rev Med Suisse.* 2012; volume 8. 836-842.
11. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle J-M, Bédard F, Biron É, et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: Two systematic reviews and meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 3 juin 2019.
12. Møller NE, von Würden K. Hypersensitivity to semisynthetic penicillins and cross-reactivity with penicillin. *Contact Dermatitis.* mai 1992;26(5):351-2.

13. HAS. Haute Autorité de Santé - SELEXID (pivmécillinam), antibiotique apparenté aux bêtalactamines [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1525557/fr/selexid-pivmecillinam-antibiotique-apparente-aux-betalactamines. Consulté le 1 juin 2019.
14. FDA. Research C for DE and. Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices—Buildings and Facilities. [En Ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practices-buildings-and-facilities>. Consulté le 31 mai 2019.
15. Wootton M, Walsh TR, Macfarlane L, Howe RA. Activity of mecillinam against *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* janv 2010;65(1):79-81.
16. Tängden T, Furebring M, Löwdin E, Werner S. [Cross allergy between penicillins and other beta lactam antibiotics--the risk is much less than previously thought]. *Lakartidningen.* 3 févr 2015;112.
17. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(9):1288-96.

TABLEAU I : Résultats des tests cutanés pour le diagnostic d'allergie immédiate à l'amoxicilline

Patientes	Age	Atopie	Grade	Clinique	Délai *	Prick tests	IDR (*)
1	44	non	III	Urticaire généralisée, prurit palmo-plantaire, angioedème de la face, bronchospasme, hypotension.	5	+	+ (10-1)
2	64	oui	I	Urticaire du visage, du décolleté et des bras.	60	+	
3	42	oui	II	Urticaire généralisée isolée.	10	+	
4	66	oui	III	Erythème généralisé, prurit des cuisses et anus, dyspnée, vomissement, PC, hypothermie, hypotension.	15	+	
5	69	oui	II	Erythème généralisé, éternuements, dyspnée, malaise sans PC.	1	-	+ (pure)
6	78	non	III	Urticaire du thorax, angioedème du visage, hypotension.	5	+	+ (10-1)
7	45	oui	III	Dyspnée, perte de connaissance.	Inc.	+	+ (10-2)
8	76	non	III	Éruption cutané, bronchospasme, désaturation, tachycardie, hypotension.	5	-	+ (10-2)
9	46	non	III	Urticaire, prurit diffus, dyspnée, sensation malaise, diarrhée, PC, hypotension.	1	+	
10	57	non	III	Prurit palmo-plantaire, douleur abdominale, malaise, hypotension, fibrillation ventriculaire.	10	-	+ (pure)
11	55	oui	III	Angioedème du visage et des mains, prurit palmo-plantaire et des OGE, douleur abdominale, dyspnée, tachycardie, hypotension	10	+	
12	60	non	III	Dyspnée, désaturation, hypotension.	10	+	
13	59	oui	III	Urticaire généralisé dont cuir chevelu, nausée, polypnée, hypotension.	105	-	+ (pure)
14	36	oui	II	Urticaire généralisée, nausées, malaise.	10	+	
15	35	non	III	Urticaire généralisée, angioedème et prurit buccal, vomissement, PC, hypotension.	20	-	+ (10-1)
16	65	oui	II	Urticaire, dyspnée, aphonie.	2	-	+ (pure)
17	68	oui	III	Erythème, angioedème, oppression thoracique, désaturation, vomissement, PC, hypotension.	10	+	

* : Délai d'apparition (en minutes) des premiers symptômes après la première prise d'amoxicilline

(*) : Dilution nécessaire pour obtenir un résultat positif à l'IDR

Prick tests : Amoxicilline concentrée à 20 mg/ml

IDR : Amoxicilline concentrée à 20 mg/ml

PC : Perte de connaissance / Inc : Inconnu / OGE : Organes Génitaux Externes

TABLEAU II : Résultats des tests cutanés pour le diagnostic d'allergie retardée à l'amoxicilline

Patientes	Age	Atopie	Toxidermie	Délai *	Patchs tests	IDR (*)
18	75	non	Dress Kardaun 3	1	++	+ (10-1)
19	66	non	Exanthème généralisé	6	++	

* : Délai (en jour) d'apparition des premiers symptômes après la première prise d'amoxicilline

(*) : Dilution nécessaire pour obtenir un résultat positif

Patch test : Amoxicilline concentrée à 20 mg/ml

IDR : Amoxicilline concentrée à 20 mg/ml

TABLEAU III : Résultats de l'exploration allergologique pour les autres bêta-lactamines chez les sujets avec allergie immédiate à l'amoxicilline

Patientes	Pivmécillinam		Ceftriaxone			Cefpodoxime	
	Prick tests	TPL & TPO	Prick tests	IDR (*)	TPL & TP IV	Prick tests	TPL & TPO
1	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
2	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
3	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
4	-	TB tolérée	-	nr	TB tolérée	-	TB tolérée
5	-	Éruption cutané	-	- (10-1)	Éruption cutané	-	Éruption cutané
6	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
7	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
8	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
9	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
10	-	TB tolérée	-	- (pure)	TB tolérée	-	TB tolérée
11	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
12	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
13	-	TB tolérée	-	nr	TB tolérée	-	TB tolérée
14	-	TB tolérée	-	- (pure)	TB tolérée	-	TB tolérée
15	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée
16	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	Prurit dos & seins
17	-	TB tolérée	-	- (10-1)	TB tolérée	-	TB tolérée

(*) : Dilution maximale utilisée pour obtenir le résultat rapporté

nr : Non réalisé

TPL : Test de Provocation Labiale / TPO : Test de Provocation Orale / TP IV : Test de Provocation Intraveineuse
TB tolérée : très bien tolérée

Pivmécillinam :

Prick tests pivmécillinam : solution de pivmécillinam concentrée à 20 mg/ml

TPL pivmécillinam avec solution concentrée à 20 mg/ml

TPO du pivmécillinam selon protocole ABC jusqu'à 200 mg

Ceftriaxone :

Prick tests ceftriaxone : solution de ceftriaxone concentrée à 2 mg/ml

IDR ceftriaxone avec solution concentrée à 2 mg/ml

TPL ceftriaxone avec solution concentrée à 2 mg/ml

TP IV du ceftriaxone selon protocole ABC jusqu'à 1000 mg

Cefpodoxime :

Prick tests cefpodoxime : solution de cefpodoxime concentrée à 2 mg/ml

TPL cefpodoxime avec solution concentrée à 2 mg/ml

TPO du cefpodoxime selon protocole ABC jusqu'à 100mg

TABLEAU IV : Résultats de l'exploration allergologique pour les autres bêta-lactamines chez les sujets avec allergie retardée à l'amoxicilline

Patientes	Pivmécillinam		Ceftriaxone		Cefpodoxime	
	Patch tests	TPL & TPO	Patch tests	TPL & TP IV	Patch tests	TPL & TPO
18	-	TB tolérée	-	TB tolérée	-	TB tolérée
19	-	TB tolérée	-	TB tolérée	-	TB tolérée

TPL : Test de Provocation Labiale / TPO : Test de Provocation Orale

TP IV : Test de Provocation Intraveineuse / TB tolérée : très bien tolérée

Pivmécillinam :

Patch tests pivmécillinam : solution de pivmécillinam concentrée à 20 mg/ml

TPL pivmécillinam avec solution concentrée à 20 mg/ml

TPO du pivmécillinam selon protocole ABC jusqu'à 200 mg

Ceftriaxone :

Patch tests ceftriaxone : solution de ceftriaxone concentrée à 2 mg/ml

TPL ceftriaxone avec solution concentrée à 2 mg/ml

TP IV du ceftriaxone selon protocole ABC jusqu'à 1000 mg

Cefpodoxime :

Patch tests cefpodoxime : solution de cefpodoxime concentrée à 2 mg/ml

TPL cefpodoxime avec solution concentrée à 2 mg/ml

TPO du cefpodoxime selon protocole ABC jusqu'à 100mg

TABLEAU Va : Résultats de l'analyse de similarité chimique (fingerprint) entre pivmécillinam et bêta-lactamines

	Bêta-lactamines	Pivmécillinam
1	acide clavulanique	0,28
2	sulbactam	0,29
3	cefoperazone	0,31
4	imipeneme	0,37
5	tazobactam	0,38
6	mécillinam	0,43
7	pénicilline G	0,46
8	ceftazidime	0,47
9	cefalexine	0,49
10	cefaclor	0,49
11	loracarbef	0,49
12	pénicilline V	0,49
13	cefradine	0,49
14	ampicilline	0,50
15	ceftriaxone	0,51
16	mezlocilline	0,51
17	moxalactam	0,51
18	cefotetan	0,51
19	cefsulodine	0,51
20	piperacilline	0,51
21	ticarcilline	0,53
22	cefadroxil	0,53
23	ceftizoxime	0,53
24	amoxicilline	0,54
25	cefpirome	0,56
26	cefalotine	0,59
27	meropenem	0,59
28	cefotiam	0,61
29	cefpodoxime	0,68
30	aztreonam	0,69
31	cefapirine	0,69
32	oxacilline	0,70
33	cefoxitine	0,70
34	pivampicilline	0,75
35	bacampicilline	0,75
36	cefatrizine	0,75
37	cefazoline	0,76
38	cefepime	0,77

TABLEAU Vb : Résultats de l'analyse de similarité chimique (fingerprint) entre mécillinam et bêta-lactamines

	Bêta-lactamines	Mécillinam
1	cefoperazone	0,22
2	ceftazidime	0,29
3	ceftriaxone	0,31
4	mezlocilline	0,31
5	moxalactam	0,31
6	cefotetan	0,31
7	cefsulodine	0,31
8	piperacilline	0,31
9	cefpirome	0,33
10	cefotiam	0,34
11	pivampicilline	0,38
12	bacampicilline	0,39
13	cefepime	0,39
14	cefatrizine	0,41
15	cefamandole	0,41
16	acide clavulanique	0,43
17	pivmécillinam	0,43
18	cefixime	0,44
19	cefotaxime	0,44
20	sulbactam	0,47
21	cefuroxime	0,47
22	cefazoline	0,47
23	cloxacilline	0,47
24	cefpodoxime	0,51
25	aztreonam	0,51
26	cefapirine	0,51
27	oxacilline	0,51
28	cefoxitine	0,51
29	cefalotine	0,61
30	meropenem	0,61
31	amoxicilline	0,67
32	cefadroxil	0,67
33	ticarcilline	0,67
34	ceftizoxime	0,68
35	imipeneme	0,72
36	tazobactam	0,73
37	cefalexine	0,75
38	cefaclor	0,75

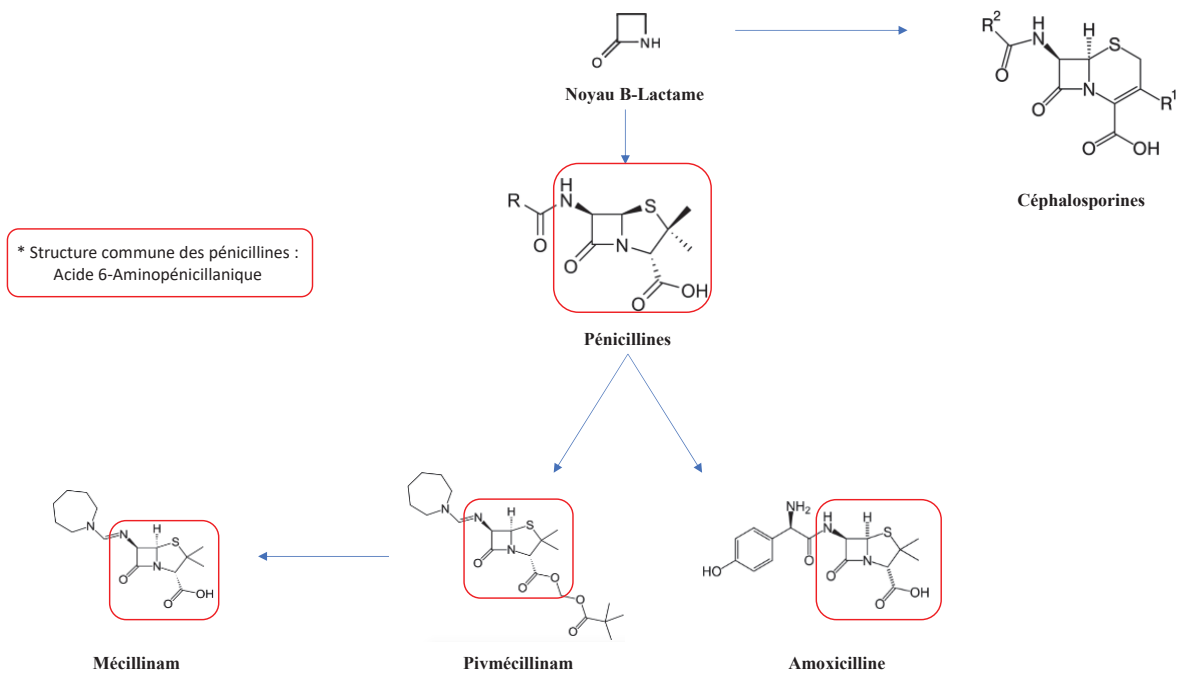
TABLEAU Va : Suite

	Bêta-lactamines	Pivmécillinam
39	cefuroxime	0,78
40	cloxacilline	0,79
41	cefamandole	0,85
42	cefixime	0,86
43	cefotaxime	0,89
44	pivmécillinam	1,00

TABLEAU VB : Suite

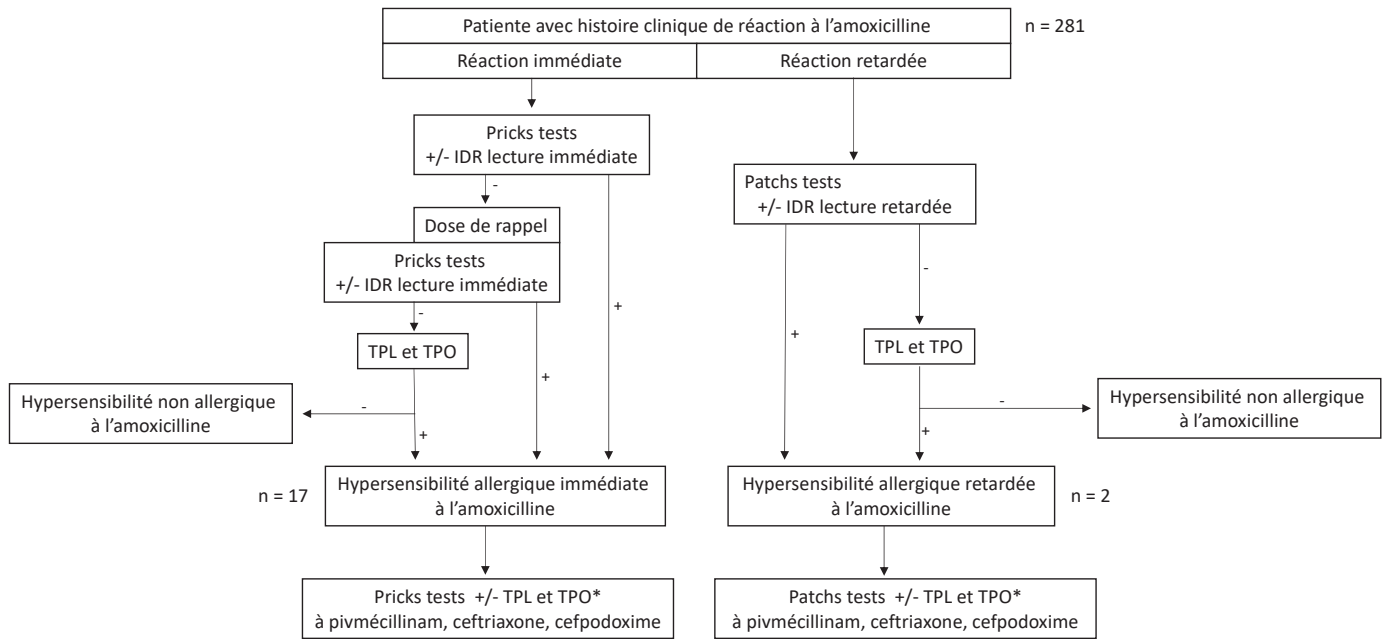
	Bêta-lactamines	Mécillinam
39	loracarbef	0,75
40	pénicilline V	0,75
41	ampicilline	0,75
42	cefradine	0,76
43	pénicilline G	0,86
44	mécillinam	1,00

FIGURE 1 : Structures des bêta-lactamines de l'étude



Toutes les bêta-lactamines sont constituées d'un noyau β -Lactame (Azétidin-2-one) composé d'une fonction amine dans un cycle carboné. Lorsque le noyau β -Lactame se condense avec une thiazolidine, il forme un bicyclic N-Pénam, base des pénicillines. Lorsque le noyau β -Lactame se condense avec une dihydro-1,3-thiazine, il forme un bicyclic N-Céphème, base des céphalosporines.

FIGURE 2 : Schéma de sélection des sujets de l'étude clinique



* : test de provocation Intraveineuse pour Ceftriaxone

Légende :

- : résultats du test négatif

+ : résultat du test positif

Abréviations :

IDR : IntraDermo Réaction

TPL : Test de Provocation Labiale

TPO : Test de Provocation Orale

ANNEXE A : Définition et classification des infections urinaires

- **Définition de l'infection urinaire** : C'est l'association des 3 critères suivants :
(hors cystite simple qui ne nécessite pas d'ECBU pour le diagnostic)
 - Signes fonctionnels urinaires
 - Leucocyturie > 10⁴/ml
 - Seuil de bactériurie supérieur à (non nécessaire pour poser le diagnostic) :
 - 10⁴/ml chez la femme pour les pathogènes : *S. Aureus*, *P. Aeruginosa*, *C. Urealyticum* et *Entérocoque*
 - 10³/ml pour toutes les autres bactéries chez la femme et pour l'homme

- **Infections urinaires simples** : Infection urinaire survenance chez un patient sans facteur de risque de complication (Cf. ci-dessous).

- **Infections urinaires à risque de complication** : Infection urinaire survenant chez un patient ayant au moins un facteur de risque de complication (Cf. ci-dessous).

- **Infections urinaires graves** : Ce sont les pyélonéphrites aiguës et les IU masculines associées à un sepsis grave, ou un choc septique, ou lorsqu'un drainage chirurgical ou interventionnel est indiqué.

- **Cystites récidivantes** : Survenue d'au moins 4 épisodes d'IU sur 12 mois consécutifs

- **Cas particulier : bactériurie asymptomatique ou colonisation urinaire** : N'est pas une infection urinaire a proprement parlé puisqu'il y a la présence de micro-organismes dans les urines sans manifestations cliniques associées et sans leucocyturie. Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte qui est de 10⁵ UFC/ml.

- **Les facteurs de risque de complication des IU :**
 - Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, etc.)
 - Sexe masculin (anomalies anatomiques ou fonctionnelles plus fréquentes)
 - Grossesse
 - Sujet âgé : âge > 75 ans ou âge > 65 ans associé à 3 critères de fragilité *de Fried**
 - Immunodépression grave (simple accord interprofessionnel)
 - Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min)

* Critères de fragilité *de Fried* :

Perte de poids involontaire au cours de la dernière année

Vitesse de marche lente

Faible endurance

Faiblesse/fatigue

Activité physique réduite

ANNEXE B : Antibiothérapie dans les IU simples et à risques de complications

- **Cystite simple**

- *1^{ère} intention* : Fosfomycine-trométamol PO : 3g en une prise unique
- *2nd intention* : **Pivmécillinam** PO 400 mg, 2 fois par jour, pendant 5 jours

- **Cystite à risque de complication**

- Différer l'antibiothérapie si possible et choix selon l'antibiogramme dans l'ordre :
 - Amoxicilline PO 1g, 3 fois par jour, pendant 7 jours
 - **Pivmécillinam** PO 400 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours
 - Nitrofurantoïne PO 100 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours
 - Fosfomycine-trométamol PO 3g, 3 prises à J1, J3 et J5
- Antibiothérapie différée impossible, traitement probabiliste :
 - *1^{ère} intention* : Nitrofurantoïne PO 100 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours
 - *2nd intention* : Fosfomycine-trométamol PO 3g, 3 prises à J1, J3 et J5

- **Cystite simple récidivante**

- Si < 1 épisode / mois : antibiothérapie curative (en variant les molécules) :
 - *1^{ère} intention* : Fosfomycine-trométamol PO : 3g en une prise unique
 - *2nd intention* : **Pivmécillinam** PO 400 mg, 2 fois par jour, pendant 5 jours
- Si > 1 épisode / mois : antibioprophylaxie au choix :
 - Cotrimoxazole PO 400mg/80mg, une fois par jour, en continu
 - Triméthoprime PO 150 mg, 1 fois par jour, en continu
 - Fosfomycine-trométamol PO 3g, en une prise unique, tous les 7 jours

- **Colonisation urinaire gravidique :**

Traitement d'emblée selon antibiogramme, dans l'ordre :

- Amoxicilline PO 1g, 3 fois par jour, pendant 7 jours
- **Pivmécillinam** PO 400 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours
- Fosfomycine-trométamol PO 3g, en une prise unique
- Autres (selon le trimestre de grossesse)

- **Cystite gravidique** : idem cystite simple en attendant l'antibiogramme

ANNEXE C : Classification des Bêta-lactamines

Pénicillines	Pénicilline G & Pénicilline V (Spectre étroit)	<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline G (injectable) (<i>benzylpenicilline</i>) • Pénicilline V (per os) (<i>Oracilline ou phénoxyéthylpénicilline</i>) • Pénicilline Retard (injectable) (<i>benzathine benzylpénicilline = mélange de benzylpénicilline (pénicilline G) et de benzathine</i>)
	Pénicilline A	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline, Ampicilline (<i>aminopenicilline</i>)
	Pénicilline M	<ul style="list-style-type: none"> • Meticilline, Oxacilline, Cloxacilline (<i>résistent aux pénicillinases (B-lactamases)</i>)
	Carboxypénicillines (spectre très large)	<ul style="list-style-type: none"> • Ticarcilline
	Uréidopénicillines	<ul style="list-style-type: none"> • Pipéracilline, azlocilline, mezlocilline
	Amidinopénicilline	<ul style="list-style-type: none"> • Pivmécillinam/Mécillinam
Céphalosporines	C1G & C2G	<ul style="list-style-type: none"> • Céfazoline, Céfuroxime, etc.
	C3G	<ul style="list-style-type: none"> • Per os : Cefpodoxime, Cefixime • Injectables : Ceftriaxone, Cefotaxime, ceftazidime
	C4G	<ul style="list-style-type: none"> • Céfépime (injectable), cefpirome
Monobactames		<ul style="list-style-type: none"> • Aztréonam
Carbapénèmes		
Inhibiteurs de la β-Lactamases		<ul style="list-style-type: none"> • Acide clavulanique, Tazobactam, Sulbactam

V. DISCUSSIONS GENERALES

Apports de l'étude

Notre étude s'inscrit dans une époque où la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques dans le but de limiter l'antibiorésistance est devenue un enjeu de santé publique mondial majeur. Aux vues des conséquences non négligeables qu'impliquent l'éviction systématique des bêta-lactamines [7] nous avons souhaité apporter des arguments supplémentaires pour faire réévaluer les pratiques recommandées en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Pour illustrer ce contexte, un travail de thèse réalisé en 2016 dans la Somme (France) rapporte que :

- (i) 44% des médecins généralistes interrogés prescrivent d'emblée une fluoroquinolone devant une IU basse chez les patients rapportant un antécédent de réaction à la pénicilline ;
- (ii) seulement un quart d'entre eux adressent les patients en allergologie pour être testés [20].

La première partie de notre travail était une étude clinique prospective à la recherche d'allergie croisée entre amoxicilline et pivmécillinam chez la femme. Sur 281 femmes étudiées, 19 patientes allergiques à l'amoxicilline ont été incluses puis testées avec 3 bêta-lactamines (tests cutanés suivis de tests de provocation s'ils étaient négatifs) dont le pivmécillinam et deux C3G (ceftriaxone et cefpodoxime). Aucune donnée de la littérature scientifique n'était disponible concernant l'allergie au pivmécillinam ou sa réactivité croisée avec les autres bêta-lactamines. **Nos résultats n'ont montré aucune allergie croisée entre l'amoxicilline et le pivmécillinam chez les 19 patientes de l'étude bien que ces deux molécules soient des pénicillines. Ainsi, nous proposons le pivmécillinam comme alternative sécuritaire et non pourvoyeuse d'antibiorésistance en cas d'allergie à l'amoxicilline chez la femme souffrant d'infection urinaire simple ou à risque de complication.**

La seconde partie de notre travail consistait en une étude comparative des structures moléculaires (ou étude de similarité) du pivmécillinam avec 44 bêta-lactamines dont l'amoxicilline. Étant donné que le pivmécillinam est hydrolysé in vivo en mécillinam et que nous ne pouvions pas prédire lequel serait responsable de la réaction allergique, nous avons émis l'hypothèse que ces deux molécules formaient un mélange homogène. Ainsi nous avons également comparé le mécillinam avec les 44 bêta-lactamines. Les résultats étaient rendus sous forme d'une valeur numérique comprise entre 0 et 1 : 1 correspondant à deux molécules absolument identiques et 0 correspondant à deux molécules totalement différentes. **Cette étude de similarité révèle que le pivmécillinam et le mécillinam présentent**

respectivement une similarité basse (0,54) et modérée (0,67) avec l'amoxicilline du fait de chaînes latérales très différentes. Ce résultat qui peut expliquer l'absence de réaction croisée entre amoxicilline et pivmécillinam chez les 19 femmes de notre étude, reprend l'hypothèse largement défendue selon laquelle l'allergie croisée entre deux bêta-lactamines est due à une forte similarité de leurs chaînes latérales [19,21]. Cette analyse montre également que le pivmécillinam présente une forte similarité ($> 0,85$) avec cefotaxime, cefixime et cefamandole suggérant qu'en cas d'allergie à l'une de ces 3 molécules, le pivmécillinam ne devrait pas être prescrit.

Notre travail, au travers de l'étude clinique et de l'étude moléculaire, apporte également de nouvelles données sur la prévalence de l'allergie croisée entre pénicillines et C3G. Dans l'étude clinique, parmi les 19 patientes allergiques à l'amoxicilline, aucune n'a présenté d'allergie croisée avec le ceftriaxone ou le cefotaxime. Rapporté à l'échelle de notre étude, ce résultat est en adéquation avec de nombreux travaux estimant la prévalence de l'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines entre 0,5 et 2% [19,22]. Nous apportons donc un argument supplémentaire à de nombreuses études [21,23-26] en faveur de la reconsidération de l'éviction systématique des bêta-lactamines en cas d'allergie à l'une d'entre-elles et en particulier ici l'éviction des C3G en cas d'allergie à une pénicilline. De plus, cette donnée peut également alimenter les résultats d'autres auteurs qui proposent d'utiliser sans test préalable des céphalosporines dont les chaînes latérales sont totalement différentes de la molécule de pénicilline responsable de l'allergie initiale [7,27,28].

Enfin, avec seulement 19 patientes diagnostiquées allergiques à l'amoxicilline parmi les 281 initialement suspectées et adressées dans le service d'Allergologie du CHU de Lyon Sud, nous constatons que seulement 6,76 % des femmes qui se disaient allergiques le sont vraiment. Ce chiffre concorde avec plusieurs travaux dont une volumineuse méta-analyse basée sur 24 études de cohortes d'explorations allergologiques et montrant que seulement 5% des patients se disant allergiques aux pénicillines le sont vraiment [29-31].

Limites de l'étude

La principale limite de l'étude est représentée par la taille de l'échantillon. Aucune allergie croisée pour le pivmécillinam, le ceftriaxone et le cefpodoxime n'a été retrouvé dans notre étude qui comportait 19 sujets. Même si de nombreuses études suggèrent une très faible voire une absence de réactivité croisée entre certaines classes de bêta-lactamines [28], notre travail mériterait d'être prolongé dans le temps pour inclure un nombre plus conséquent de patientes et confirmer l'absence de réaction croisée avec une puissance plus élevée.

Une autre limite réside dans le fait que les mécanismes précis de l'allergie croisée aux médicaments et la reconnaissance de l'haptène commun ne sont toujours pas complètement connus. Cette étude s'appuie et défend donc l'hypothèse qui découle notamment du travail de Miranda A, Blanca M et al. [31] soutenant que la reconnaissance croisée est portée par des chaînes latérales semblables.

Enfin, dans le but de rendre les données de l'étude exploitables et applicables à la population réelle, nous avons standardisé les tests en suivant les recommandations européennes [33] pour la réalisation de notre étude clinique. Nous avons également limité les critères d'exclusions à l'absence d'allergie à l'amoxicilline et au sexe masculin en raison de l'absence d'indication du pivmécillinam chez l'homme actuellement. Tous les autres critères d'exclusions étaient relatifs et l'inclusion des sujets pouvait être différée (grossesse, prise d'antihistaminiques, de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs, défaillance d'organe sous-jacente, etc.). Enfin, notons que le grade de la réaction clinique, le type ou la sévérité de la réaction retardée ne constituaient pas un critère de sélection.

Perspectives

Dans la mesure où nos résultats seraient confirmés par une nouvelle étude plus puissante avec plus de patientes, nous recommandons une réévaluation de recommandations pour autoriser l'utilisation du pivmécillinam dans les IU simples ou à risques de complications de la femme allergique à l'amoxicilline. Ce nouvel axe thérapeutique serait une avancée considérable dans la lutte contre l'antibiorésistance et la limitation des coûts de santé tout en offrant une option thérapeutique sécuritaire et efficace au médecin prescripteur. Pour aller plus loin et compte-tenu de la très faible prévalence de l'allergie croisée entre pénicillines et C3G, nous recommandons également une réévaluation de l'éviction systématique des C3G en cas d'allergie aux pénicillines. Nous soulignons une fois de plus l'importance de faire tester par un allergologue toute suspicion d'allergie aux bêta-lactamines puisque dans 9 cas sur 10 il s'agit d'une hypersensibilité non allergique [29,30] avec des conséquences non négligeable. Enfin, pour tirer profit au maximum de l'analyse de similarité, il serait intéressant de pouvoir proposer un classement de toutes les bêta-lactamines selon leur structure et le potentiel de réactivité croisée entre-elles afin de savoir comment substituer en toute sécurité une bêta-lactamine responsable d'allergie chez un patient donné.

VI. CONCLUSIONS GENERALES

L'amoxicilline qui est disponible depuis 1972, appartient à la famille des bêta-lactamines et est l'antibiotique le plus utilisé actuellement. Il est également le premier antibiotique pourvoyeur d'allergie en France avec 29% des cas d'anaphylaxie médicamenteuse. En cas d'allergie à l'amoxicilline, toutes les bêta-lactamines seront contre-indiquées afin de prévenir la survenue d'une allergie croisée. Ainsi, chez une femme allergique à l'amoxicilline souffrant d'infection urinaire, l'ensemble des bêta-lactamines seront contre-indiquées et cette mesure préventive obligera le prescripteur à utiliser d'emblée un antibiotique habituellement réservé en troisième ou quatrième intention, exposant la patiente à un plus grand risque d'effets indésirables et/ou d'antibiorésistance.

Le but de notre étude était d'évaluer la possibilité d'utiliser le pivmécillinam dans le traitement de l'infection urinaire de la femme allergique à l'amoxicilline. Le pivmécillinam, est une pénicilline, très efficace dans l'infection urinaire, qui reste actuellement contre-indiquée en cas d'allergie à l'amoxicilline alors que très peu d'études ont été menées sur sa réactivité croisée avec les autres bêta-lactamines. Ainsi, nous avons réalisé une étude clinique prospective regroupant toutes les femmes allergiques à l'amoxicilline suivies dans le service d'Allergologie et Immunologie Clinique de l'Hôpital Lyon Sud entre octobre 2018 et octobre 2019. Pour étudier la prévalence de l'allergie croisée entre l'amoxicilline et le pivmécillinam, ces femmes ont reçus des tests cutanés au pivmécillinam et ce dernier était réintroduit chez toutes celles dont les tests étaient négatifs. En parallèle, nous avons réalisé une analyse de similarité chimiques utilisant des techniques de modélisation moléculaire et permettant de comparer ces deux pénicilline sur le plan structural.

Les résultats de l'étude clinique concernent 19 patientes allergiques à l'amoxicilline, dont 17 avec une allergie immédiate et 2 avec une allergie retardée. Aucune femme allergique à l'amoxicilline (tests cutanés positifs) n'a présenté de réactivité croisée au pivmécillinam (tests cutanés négatifs) et toutes ont toléré l'épreuve de provocation orale au pivmécillinam jusqu'à la dose usuelle de 200 mg. Les résultats de l'étude moléculaire, comparant le pivmécillinam et l'amoxicilline a confirmé le faible taux de similarité (0,54) entre ces deux molécules, du fait de chaînes latérales très différentes et pouvant expliquer l'absence de réactivité croisée clinique.

En résumé, il s'agit de la première étude à évaluer la réactivité croisée entre l'amoxicilline et le pivmécillinam. Nous avons réalisé cette évaluation dans le cas précis de

l'infection urinaire simple de la femme allergique à l'amoxicilline. Nous avons montré que le pivmécillinam pourrait être prescrit en toute sécurité dans ce contexte puisqu'aucune réaction croisée n'a été retrouvée. Ce résultat s'inscrit dans la continuité de nombreuses études suggérant la possibilité de prescrire certaines céphalosporines en cas d'allergie à l'amoxicilline du fait de la faible homologie de structure de leurs chaînes latérales.

Au total, notre étude montre qu'en cas d'allergie à l'amoxicilline chez la femme, et en particulier dans l'infection urinaire non compliquée, il apparaît possible de prescrire du pivmécillinam permettant de limiter le recours aux antibiotiques à large spectre. Par ailleurs, nous recommandons : (i) une réévaluation du principe de l'éviction systématique de toutes les bêta-lactamines en cas d'allergie à l'une d'entre-elles ; (ii) l'utilisation d'un classement des bêta-lactamines en fonction de leur structure moléculaire pour évaluer la probabilité de survenue de réaction croisée entre-elles.

VII. CONCLUSIONS SIGNEES



Nom, prénom du candidat : **CUQ Jean-Alexandre**

CONCLUSIONS

L'amoxicilline qui est disponible depuis 1972, appartient à la famille des bêtalactamines et est l'antibiotique le plus utilisé actuellement. Il est également le premier antibiotique pourvoyeur d'allergie en France avec 29% des cas d'anaphylaxie médicamenteuse. En cas d'allergie à l'amoxicilline, toutes les bêtalactamines seront contre-indiquées afin de prévenir la survenue d'une allergie croisée. Ainsi, chez une femme allergique à l'amoxicilline souffrant d'infection urinaire, l'ensemble des bêtalactamines seront contre-indiquées et cette mesure préventive obligera le prescripteur à utiliser d'emblée un antibiotique habituellement réservé en troisième ou quatrième intention, exposant la patiente à un plus grand risque d'effets indésirables et/ou d'antibiorésistance.

Le but de notre étude était d'évaluer la possibilité d'utiliser le pivmecillinam dans le traitement de l'infection urinaire de la femme allergique à l'amoxicilline. Le pivmecillinam, est une pénicilline, très efficace dans l'infection urinaire, qui reste actuellement contre-indiquée en cas d'allergie à l'amoxicilline alors que très peu d'études ont été menées sur sa réactivité croisée avec les autres bêtalactamines. Ainsi, nous avons réalisé une étude clinique prospective regroupant toutes les femmes allergiques à l'amoxicilline suivies dans le service d'Allergologie et Immunologie Clinique de l'Hôpital Lyon Sud entre octobre 2018 et octobre 2019. Pour étudier la prévalence de l'allergie croisée entre l'amoxicilline et le pivmecillinam, ces femmes ont reçus des tests cutanés au pivmecillinam et ce dernier était réintroduit chez toutes celles dont les tests étaient négatifs. En parallèle, nous avons réalisé une analyse de similarité chimiques utilisant des techniques de modélisation moléculaire et permettant de comparer ces deux pénicilline sur le plan structural.

Les résultats de l'étude clinique concernent 19 patientes allergiques à l'amoxicilline, dont 17 avec une allergie immédiate et 2 avec une allergie retardée. Aucune femme allergique à l'amoxicilline (tests cutanés positifs) n'a présenté de réactivité croisée au pivmecillinam (tests cutanés négatifs) et toutes ont toléré l'épreuve de provocation orale au pivmecillinam jusqu'à la dose usuelle de 200 mg. Les résultats de l'étude moléculaire, comparant le pivmecillinam et l'amoxicilline a confirmé le faible taux de similarité (0,54) entre ces deux molécules, du fait de chaînes latérales très différentes et pouvant expliquer l'absence de réactivité croisée clinique.

En résumé, il s'agit de la première étude à évaluer la réactivité croisée entre l'amoxicilline et le pivmecillinam. Nous avons réalisé cette évaluation dans le cas précis de l'infection urinaire simple de la femme allergique à l'amoxicilline. Nous avons montré que le pivmecillinam pourrait être prescrit en toute sécurité dans ce contexte puisqu'aucune réaction croisée n'a été retrouvée. Ce résultat s'inscrit dans la continuité de nombreuses études suggérant la possibilité de prescrire certaines céphalosporines en cas d'allergie à l'amoxicilline du fait de la faible homologie de structure de leurs chaînes latérales.

Au total, notre étude montre qu'en cas d'allergie à l'amoxicilline chez la femme, et en particulier dans l'infection urinaire non compliquée, il apparaît possible de prescrire du pivmecillinam permettant de limiter le recours aux antibiotiques à large spectre. Par ailleurs, nous recommandons : (i) une réévaluation du principe de l'éviction systématique de toutes les bêta-lactamines en cas d'allergie à l'une d'entre-elles ; (ii) l'utilisation d'un classement des bêta-lactamines en fonction de leur structure moléculaire pour évaluer la probabilité de survenue de réaction croisée entre-elles.

Le Président de jury,
Professeur Frédéric BERARD



VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 20/09/2019

VIII. REFERENCES

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* déc 2010;7(12):653-60.
2. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. Dans: *Les infections urinaires.* Paris: Springer; 2007. p.1-20.
3. SPILF. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte. juin 2017. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
4. Chung A, Arianayagam M, Rashid P. Bacterial Cystitis in Women. *Aust Fam Physician.* mai 2010;39(5):295.
5. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infections in Women. *Med Clin North Am.* janv 2011;95(1):27-41.
6. Litwin MS, Saigal CS, Urologic Diseases in America. US Department of Health and Human Services, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Washington, DC: US Government Publishing Office, 2004; NIH Publication No. 04-5512
7. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2014;133(3):790-6.
8. Renaudin J-M, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* juill 2013;68(7):929-37.
9. Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin J-M, Eb M, et al. Mortalité par anaphylaxie en France métropolitaine : analyse des données nationales de 1979 à 2011. *Rev Fr Allergol.* 1 déc 2017;57(8):525-32.
10. Risman G, Boger WP. Human skin sensitivity to penicillins G, BT, and O; demonstration of cross-sensitization. *J Allergy.* sept 1950;21(5):425-31.
11. Stewart GT. Cross-allergenicity of penicillin G and related substances. *Lancet Lond Engl.* 10 mars 1962;1(7228):509-10.
12. Blanca M, Perez E, Garcia J, Miranda A, Fernandez J, Vega JM, et al. Anaphylaxis to amoxicillin but good tolerance for benzyl penicillin. In vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies. *Allergy.* oct 1988;43(7):508-10.
13. ANSM. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé. Résumé des Caractéristiques du Produit: Pivmécillinam. 2016 juin. Consulté le 2 juin 2019.

14. Møller NE, von Würden K. Hypersensitivity to semisynthetic penicillins and cross-reactivity with penicillin. *Contact Dermatitis*. mai 1992;26(5):351-2.
15. HAS. Haute Autorité de Santé - SELEXID (pivmécillinam), antibiotique apparenté aux bêtalactamines [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1525557/fr/selexid-pivmecillinam-antibiotique-apparente-aux-betalactamines. Consulté le 1 juin 2019.
16. Nicolle null. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. août 2000;46 Suppl A:35-9.
17. FDA. Research C for DE and. Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices—Buildings and Facilities. [En Ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practices-buildings-and-facilities>. Consulté le 31 mai 2019.
18. Wootton M, Walsh TR, Macfarlane L, Howe RA. Activity of mecillinam against *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. janv 2010;65(1):79-81.
19. Tängden T, Furebring M, Löwdin E, Werner S. [Cross allergy between penicillins and other beta lactam antibiotics--the risk is much less than previously thought]. *Lakartidningen*. 3 févr 2015;112.
20. Dutitre-Patrao C. L'allergie à la pénicilline, attitude pratique et conséquences : enquête auprès des médecins généralistes de la Somme. 29 sept 2016;48.
21. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract*. déc 2014;27(6):530-44.
22. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle J-M, Bédard F, Biron É, et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: Two systematic reviews and meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 3 juin 2019;
23. Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités. *Médecine Mal Infect*. mai 2009;39(5):278-87.
24. Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions de la santé du Nouveau-Brunswick. Prise en charge de l'allergie à la pénicilline et aux bêta-lactamines. Septembre 2017. [En ligne]. Disponible sur : https://fr.horizonnb.ca/media/927963/prise_en_charge_de_l_allergie_a_la_p_nicilline_et_aux_b_ta_lactamines_sommaire.pdf Consulté en mai 2019.
25. Paradis H, Thirion D, Bergeron L. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver?. *Pharmactuel*. 2009;42(1):12.
26. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. mai 2012;42(5):612-20.

27. Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):643-62.
28. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2018;6(1):72-81.e1.
29. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(9):1288-96.
30. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 15 janv 2019;321(2):188-99.
31. Comte D, Petitpierre S, Bart PA, Spertini F. Allergie aux B-lactamines. *Rev Med Suisse.* 2012; volume 8. 836-842.
32. 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.* sept 1996;98(3):671-7.
33. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* juin 2013;68(6):702-12.

IX. ANNEXES

ANNEXE A : Définition et classification des infections urinaires (Selon SPILF 2017)

- **Définition de l'infection urinaire** : C'est l'association des 3 critères suivants :
(hors cystite simple qui ne nécessite pas d'ECBU pour le diagnostic)
 - Signes fonctionnels urinaires
 - Leucocyturie > 10⁴/ml
 - Seuil de bactériurie supérieur à (non nécessaire pour poser le diagnostic) :
 - 10⁴/ml chez la femme pour les pathogènes : *S. Aureus*, *P. Aeruginosa*, *C. Urealyticum* et *Entérocoque*
 - 10³/ml pour toutes les autres bactéries chez la femme et pour l'homme

- **Infections urinaires simples** : Infection urinaire survenance chez un patient sans facteur de risque de complication (Cf. ci-dessous).

- **Infections urinaires à risque de complication** : Infection urinaire survenant chez un patient ayant au moins un facteur de risque de complication (Cf. ci-dessous).

- **Infections urinaires graves** : Ce sont les pyélonéphrites aiguës et les IU masculines associées à un sepsis grave, ou un choc septique, ou lorsqu'un drainage chirurgical ou interventionnel est indiqué.

- **Cystites récidivantes** : Survenue d'au moins 4 épisodes d'IU sur 12 mois consécutifs

- **Cas particulier : bactériurie asymptomatique ou colonisation urinaire** : N'est pas une infection urinaire a proprement parlé puisqu'il y a la présence de micro-organismes dans les urines sans manifestations cliniques associées et sans leucocyturie. Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte qui est de 10⁵ UFC/ml.

- **Les facteurs de risque de complication des IU :**
 - Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, etc.)
 - Sexe masculin (anomalies anatomiques ou fonctionnelles plus fréquentes)
 - Grossesse
 - Sujet âgé : âge > 75 ans ou âge > 65 ans associé à 3 critères de fragilité *de Fried**
 - Immunodépression grave (simple accord interprofessionnel)
 - Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min)

* Critères de fragilité *de Fried* :

Perte de poids involontaire au cours de la dernière année

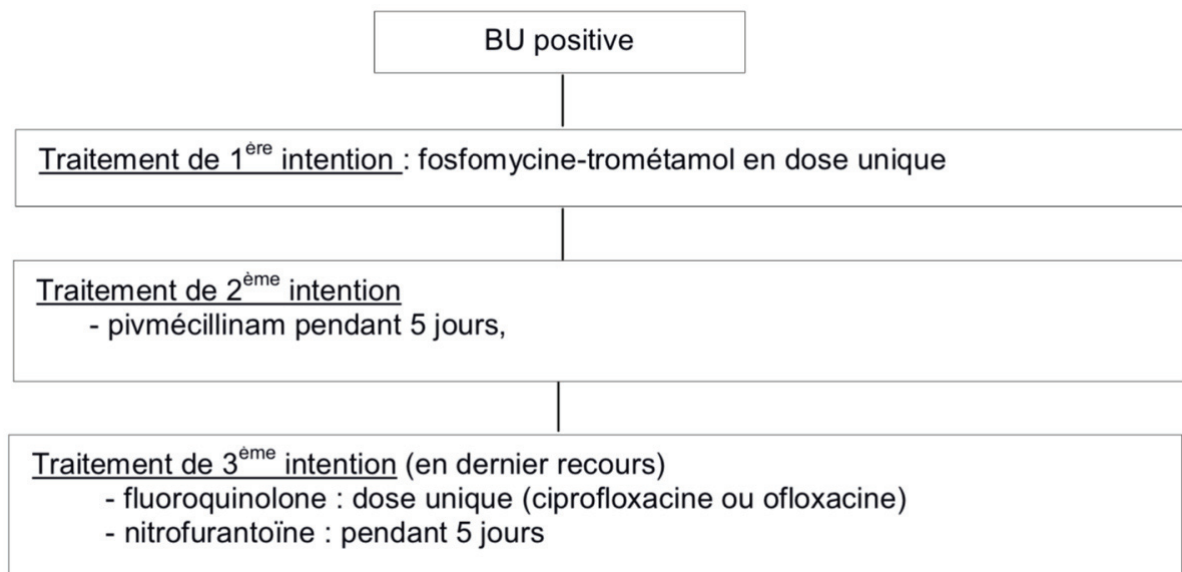
Vitesse de marche lente

Faible endurance

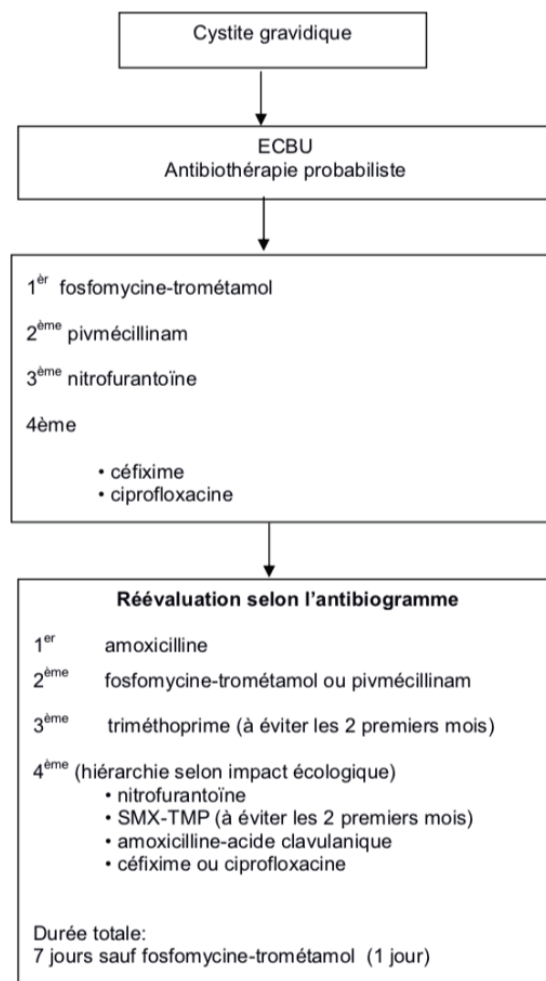
Faiblesse/fatigue

Activité physique réduite

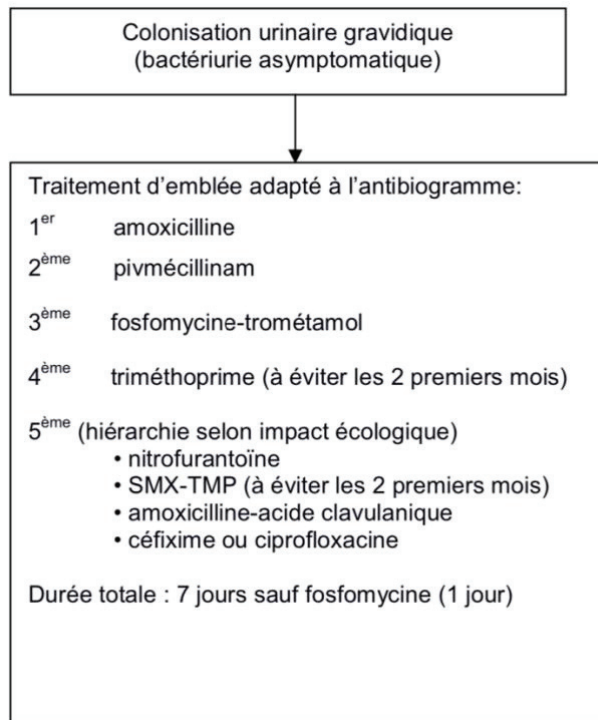
ANNEXE B : Algorithme de l'antibiothérapie dans la cystite simple (selon SPILF 2015)



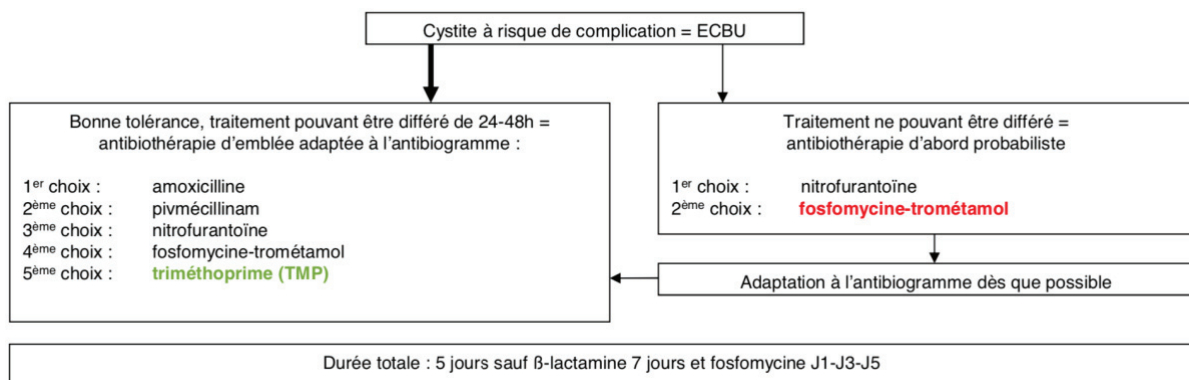
ANNEXE C : Algorithme de l'antibiothérapie dans la cystite gravidique (Selon SPILF 2015)



ANNEXE D : Algorithme de l'antibiothérapie dans la colonisation urinaire gravidique (selon SPILF 2015)



ANNEXE E : Algorithme de l'antibiothérapie dans la cystite à risque de complication (selon SPILF 2017)



ANNEXE F : Tableau des résistances d'E.Coli aux différentes antibiothérapies (selon SPILF 2017)

PREVALENCE DE LA RESISTANCE	ANTIBIOTIQUES	POPULATION / SITUATIONS CLINIQUES
< 5 %	fosfomycine trométamol	population générale
	nitrofurantoïne	population générale
	aminosides	population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	population générale
< 10 %	fluoroquinolones	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	pivmécillinam	cystites simples
10 à 20 %	amoxicilline-acide clavulanique	population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	pivmécillinam	cystite à risque de complication
	fluoroquinolones	IU à risque de complication
	TMP cotrimoxazole (SMX-TMP)	cystites simples
> 20 %	amoxicilline	population générale
	amoxicilline-acide clavulanique	population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et cotrimoxazole (SMX-TMP)	IU à risque de complication



18^{es} JN1, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

8



CUQ Jean-Alexandre « EVALUATION DE L'ALLERGIE CROISEE ENTRE AMOXICILLINE ET PIVMECILLINAM CHEZ LA FEMME ALLERGIQUE A L'AMOXICILLINE SOUFFRANT D'INFECTION URINAIRE »

Thèse de Med Gé N°303

RESUME

CONTEXTE : Le pivmécillinam est une pénicilline utile dans le traitement de l'infection urinaire de la femme. Elle est par principe contre-indiquée en cas d'allergie aux pénicillines. Cependant, peu d'études ont été menées sur la réactivité croisée du pivmécillinam avec les autres pénicillines/bêta-lactamines et en particulier avec l'amoxicilline qui est la molécule la plus utilisée.

OBJECTIFS : Afin de tester la possibilité d'utiliser le pivmécillinam dans l'infection urinaire de la femme allergique à l'amoxicilline nous avons réalisé une étude clinique et moléculaire analysant la réactivité croisée entre pivmécillinam et amoxicilline.

MATERIELS ET METHODES : 19 femmes allergiques à l'amoxicilline avec histoire clinique d'hypersensibilité immédiate ou retardée évocatrice et tests cutanés positifs ont reçu des tests cutanés immédiats et/ou retardés au pivmécillinam et à d'autres bêta-lactamines. Le pivmécillinam a été administré aux sujets dont les tests étaient négatifs. En parallèle, une analyse comparative moléculaire a été réalisée entre le pivmécillinam et d'autres bêta-lactamines dont l'amoxicilline.

RESULTATS : Aucune femme allergique à l'amoxicilline (tests cutanés positifs) n'a développé de test positif au pivmécillinam et toutes les femmes ont toléré le test de provocation orale au pivmécillinam. L'analyse chimique par modélisation moléculaire a montré une faible similitude structurale entre les 2 antibiotiques.

CONCLUSIONS : Les structures chimiques du pivmécillinam et de l'amoxicilline sont suffisamment différentes pour qu'aucune réaction croisée clinique n'ait été constatée entre ces 2 molécules chez les 19 femmes de l'étude. Ainsi, en cas d'allergie à l'amoxicilline chez la femme, il apparait donc possible de prescrire du pivmécillinam.

MOTS CLES : allergies croisées, bêta-lactamines, amoxicilline, pivmécillinam, infection urinaire, analyse de similarité

JURY

Président : Monsieur le Professeur Frédéric BERARD
Membres : Monsieur le Professeur Yves ZERBIB
Madame le Docteur Florence HACARD
Madame le Docteur Coline JAULENT
Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS

DATE DE SOUTENANCE : 24 octobre 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR : 36, rue Victor Hugo, 69002 Lyon 2^e

EMAIL : jeanalexandre.cuq@gmail.com