



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Efficacité des tests cutanés pour prédire l'absence d'allergie aux
béta-lactamines : une étude rétrospective monocentrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2020 à 18h00
au Pôle Formation
par **Paul-Emile BARA**

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseures :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ

Madame la Professeure Myriam LABALETTE

Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE

Directrice de thèse :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Co-directrice de thèse :

Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
ABRÉVIATIONS	4
1. INTRODUCTION	3
1.1. Classification et structure des bêta-lactamines	4
1.2. Les allergies médicamenteuses.	5
1.2.1. Hypersensibilité immédiate IgE-médiée (HSI) (type I)	5
1.2.2. Hypersensibilité retardée (HSR) lymphocytes T-médiée (type IV)	6
1.3. Exploration des hypersensibilités médicamenteuses	8
1.3.1. Interrogatoire	8
1.3.2. Les tests cutanés (TC)	9
1.3.2.1. TC dans l'hypersensibilité immédiate	11
1.3.2.2. TC dans l'hypersensibilité retardée	11
1.3.3. Tests in vitro	12
1.3.3.1. Tests in vitro dans l'hypersensibilité immédiate	12
1.3.3.2. Tests in vitro dans les hypersensibilités retardées	13
1.3.4. Test de provocation médicamenteux (TPM) : gold standard	14
1.4. Recommandations en cas d'allergie aux BL	15
1.5. Les enjeux devant une suspicion d'hypersensibilité aux BL	17
2. OBJECTIFS.	19
3. MATERIEL ET METHODE	21

3.1.	Type d'étude et population de l'étude	21
3.2.	Ethique	21
3.3.	Procédure	22
3.4.	Données recueillies	25
3.5.	Analyses statistiques	26
4.	RESULTATS	27
4.1.1.	Caractéristiques démographiques et cliniques	27
4.1.2.	Caractéristiques anamnestiques	28
4.2.1.1.	Résultats des TC chez les patients avec une réaction initiale d'HS aux pénicillines	31
4.2.1.2.	Résultats des TC chez les patients avec une réaction initiale d'HS aux céphalosporines :	31
4.2.1.3.	Résultats des TC selon la sévérité de la réaction	31
4.2.1.4.	Résultats des TC selon le délai de réaction	31
4.2.1.5.	Résultats des TC selon l'ancienneté de la réaction	33
4.2.2.	Le bilan biologique	36
4.3.	Le test de provocation médicamenteux	36
4.3.1.	La molécule réintroduite	36
4.3.2.	Le schéma de réintroduction	37
4.3.3.	La tolérance du TPM	40
4.4.	Performance des tests cutanés	44
4.5.	Comparaison des populations TPMP et TPMN	47

5. DISCUSSION	48
5.1. La performance des TC aux pénicillines	48
5.2. La performance des TC aux C3G	50
5.3. Le test de provocation médicamenteux	53
5.4. Vers une modification des pratiques ?	59
5.5. Force et faiblesse	60
6. CONCLUSION	61
7. BIBLIOGRAPHIE	62
8. ANNEXES	68

RÉSUMÉ

Introduction : Environ 10% des patients sont étiquetés allergiques aux bêtalactamines (BL), constituant un enjeu de santé publique majeur. La stratégie diagnostique repose sur les tests cutanés puis la réalisation d'un test de provocation médicamenteux (TPM) en milieu hospitalier. Les pratiques sont hétérogènes selon les centres. Le but de notre étude était d'évaluer la valeur prédictive négative (VPN) des tests cutanés (TC) aux pénicillines commerciales.

Méthode : Dans une étude rétrospective, réalisée au CHU de Lille, les données de 484 TPM ont été collectées. Les TC étaient réalisés selon les concentrations utilisées dans le service. Chez 366 patients avec des TC négatifs, un TPM a été réalisé à une pénicilline, classe incriminée dans la réaction index. La VPN a été calculée dans cette population.

Résultats : La VPN des TC aux pénicillines était de 90,71% (IC 95%, [87.74 - 93.68]). Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs associées à la survenue d'une hypersensibilité aux pénicillines lors du TPM. La VPN des TC à la ceftriaxone chez les patients allergiques aux pénicillines était de 93,94% (IC 95%, [85,80-100%]). La proportion de TC positifs était significativement plus importante lorsque la réaction était récente ou sévère. Les réactions au cours du TPM étaient majoritairement de grade 1 (80%). Le seuil réactogène moyen était de 29,24% de la dose cible.

Conclusion : Les TC aux pénicillines commerciales ont une bonne efficacité pour prédire l'absence d'hypersensibilité aux pénicillines, mais elle semble inférieure à celle retrouvée dans la littérature. Nos résultats ne mettent pas en évidence de facteur prédictif d'un TPM positif.

ABRÉVIATIONS

AH1: Antihistaminique H1

BB : Bêta-Bloquant

BL : Bêta-Lactamine

CSI: Corticoïde inhalé

C3G : Céphalosporines de troisième génération

DC: Dose cible journalière

DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EMP: Exanthème maculo papuleux

HDJ: Hôpital de jour

HSI: Hypersensibilité Immédiate

HSR: Hypersensibilité Retardée

IDR : intra-dermo réaction

IV: Intraveineux

LT: Lymphocyte-T

PO: Per os

PT : Patch test

TPE: Test de piqûre épicutané

TC : Test cutané

TPM : Test de Provocation Médicamenteux

TPMP : Test de Provocation Médicamenteux Positif

TPMN : Test de Provocation Médicamenteux Négatif

1. INTRODUCTION

Les hypersensibilités médicamenteuses se définissent comme des symptômes ou signes cliniques objectifs constatés après une exposition médicamenteuse à une dose qui est normalement tolérée dans la population générale (1,2). Elles sont appelées allergies lorsqu'un mécanisme immunitaire de reconnaissance spécifique du médicament est mis en évidence (3). Elles peuvent concerner toutes les classes médicamenteuses, les antibiotiques étant les plus souvent en cause.

Les Bêta-lactamines (BL) sont la classe d'antibiotique la plus prescrite en première intention pour contrôler la plupart des infections (4). Les pénicillines sont la classe d'antibiotique la plus consommée en ambulatoire en Europe (47% des antibiotiques, 1er dans 33 patients européens analysés) (5). Ainsi, les BL sont associées à des réactions d'hypersensibilité, et l'allergie aux pénicillines est l'allergie médicamenteuse la plus suspectée.

Une allergie aux BL est rapportée dans environ 5 à 15% des dossiers médicaux des patients (6) alors que les études évaluent le taux de réaction à une pénicilline entre 0,5 et 5% des administrations (7). Ainsi dans 90% des cas la notion d'allergie aux BL n'est pas confirmée par le bilan allergologique (7,8). Cette notion d'allergie aux pénicillines expose pourtant les patients à bien plus d'événements indésirables comme des récives d'épisodes infectieux, des infections à clostridium difficile, des insuffisances rénale aiguë et plus de iatrogénie (9).

Au final, l'allergie aux BL est largement surestimée en population générale avec des conséquences réelles pour les patients, il y a donc une véritable nécessité de faire le diagnostic d'allergie aux BL.

1.1. Classification et structure des bêta-lactamines

Les BL sont classées en 4 catégories (Annexe 1) : les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les mono-bactames. Toutes les BL possèdent un noyau bêta-lactame associé à un cycle thiazolidine pour les pénicillines et à un cycle dihydrothiazine pour les céphalosporines, ainsi qu'une chaîne latérale R1 attachée au noyau bêta-lactame. Les céphalosporines possèdent une deuxième chaîne latérale R2 fixée sur le cycle dihydrothiazine. Ces dernières sont divisées en plusieurs générations selon leur apparition dans le temps. Les premières générations présentent principalement des différences sur la chaîne latérale R1, alors que les générations les plus récentes ont des différences sur les deux chaînes latérales R1 et R2. Les carbapénèmes ressemblent aux pénicillines à la différence que le noyau bêta-lactame est attaché à un anneau composé de cinq atomes de carbone et un atome de soufre attaché à C2. Enfin, les mono-bactames ont une structure unique où le noyau bêta-lactamine n'est pas attaché à un autre anneau (10). Les BL sont des molécules de faible poids moléculaire qui se lient de manière covalente aux protéines du plasma et créent des complexes haptène-porteur permettant alors une reconnaissance par le système immunitaire. Il existe de multiples épitopes allergéniques potentiels dans les BL. Les patients développant une allergie IgE-médiée aux BL peuvent être allergiques aux épitopes allergéniques provenant du noyau BL que l'on trouve dans les pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames ou aux épitopes allergéniques provenant des chaînes latérales du groupe R (11).

1.2. Les allergies médicamenteuses.

Les allergies aux médicaments sont des réactions d'hypersensibilité pour lesquelles plusieurs mécanismes immunologiques ont été décrits selon la classification de Gell et Coombs (3,12) (Annexe 2). On distingue les réactions d'hypersensibilité immédiate survenant rapidement après l'exposition à la molécule et dépendantes des IgE, des réactions d'hypersensibilité retardée survenant plus tardivement après l'exposition à la molécule et dépendant de mécanismes cellulaires (3) (Annexe 3).

1.2.1. Hypersensibilité immédiate IgE-médiée (HSI) (type I)

Les manifestations cliniques d'HSI sont variées et leur association est possible (urticaire, angio-œdème et oedème de Quincke, bronchospasme, troubles digestifs, hypotension, choc anaphylactique). Ils peuvent parfois engager le pronostic vital (13,14). Toutefois ces symptômes ne sont pas spécifiques de réactions IgE médiée et des réactions d'HSI non-IgE médiées peuvent se manifester de la même façon (15,16). Ainsi de nombreux stimuli différents peuvent activer les mastocytes par le biais de multiples récepteurs portés à leur surface (17,18). Les symptômes d'HSI IgE médiée et non allergique sont proches et parfois difficilement dissociables. On considère généralement que les HSI IgE médiées sont de survenue plus rapide et plus sévère.

La réaction d'hypersensibilité de type I survient classiquement dans l'heure et jusqu'à 6 heures suivant la dernière prise. (19) Le délai est d'autant plus court que l'administration est parentérale, de l'ordre de 5 min par voie intraveineuse et de 30 min par voie orale (20).

L'incidence de l'anaphylaxie (les réactions d'hypersensibilité immédiate sévère qui mettent en jeu le pronostic vital (21)) après administration de pénicillines n'est pas bien connue, évaluée entre 0,015% à 0,004% (22).

L'hypersensibilité immédiate (type I) est caractérisée par 2 phases :

- La première phase, dite de sensibilisation, consiste en la production d'anticorps IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B après un premier contact avec l'antigène. Elle est asymptomatique.
- Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, celui-ci va être reconnu par les IgE spécifiques fixés sur les récepteurs Fc ϵ RI à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette fixation entrainera une cascade d'activation intracellulaire, avec une libération très rapide des médiateurs préformés, essentiellement l'histamine (responsable des symptômes immédiats) et la tryptase (marqueur de la dégranulation) puis la production de nouveaux médiateurs pro inflammatoires (leucotriènes, prostaglandines, etc). Il s'agit de la phase symptomatique de la réaction allergique (3).

1.2.2. Hypersensibilité retardée (HSR) lymphocytes T-médiée (type IV)

L'hypersensibilité retardée lymphocytes T-médiée se caractérise également par une phase de sensibilisation et d'activation :

- Lors de la première exposition à l'allergène, qui est généralement sous la forme haptène/peptide (23) celui-ci sera présenté aux lymphocytes T par les cellules dendritiques et induire une orientation excessive vers des LT auxiliaires spécifiques de l'antigène et entraîner une différenciation lymphocytaire en LT cytotoxiques et mémoire (3,24,25).

- Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, les LT cytotoxiques présents dans les tissus reconnaîtront ce dernier porté par les cellules présentatrices d'antigène. L'activation de ces LT cytotoxiques va provoquer la sécrétion de cytokines inflammatoires et de cytotoxines (granzymes, granulysines, perforines) responsables de lésions tissulaires.

Les réactions d'HSR se produisent par définition plus de 6 heures après la prise médicamenteuse, avec des délais variables selon les tableaux cliniques.

Les toxidermies représentent l'ensemble des réactions cutanéomuqueuses iatrogènes (26), de nombreux tableaux cliniques ont été décrits :

- Les toxidermies non sévères comme l'urticaire retardée qui survient au-delà de 6 heures après l'introduction d'un nouveau médicament, l'exanthème maculo papuleux (EMP) qui survient entre 4 et 21 jours après l'exposition, l'érythème pigmenté fixe (EPF) et le syndrome babouin ou SDRIFE (acronyme anglophone pour exanthème intertrigineux et flexural symétrique lié au médicament), les éruptions localisées qui apparaissent 24 heures après l'introduction pour l'EPF, de l'ordre de quelques heures à quelques jours pour le SDRIFE (27) et la dermatite de contact qui peut survenir jusqu'à 72 heures après introduction (25).
- Les toxidermies sévères qui peuvent pour certaines engager le pronostic vital avec la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), les nécrolyses épidermiques toxiques avec les syndromes de Steven-Johnson et de Lyell (28). Les toxidermies sévères sortent du spectre de ce travail.

Toutes les BL peuvent être concernées, avec l'amoxicilline la plus souvent impliquée suivie des céphalosporines. L'exanthème maculo papuleux est la réaction la plus fréquente, responsable de 90% des toxidermies (29,30).

1.3. Exploration des hypersensibilités médicamenteuses

Devant une histoire clinique évocatrice d'une manifestation d'hypersensibilité, il est recommandé d'orienter le patient vers une consultation d'allergologie spécialisée qui permettra de confirmer ou infirmer l'hypersensibilité. Le bilan allergologique comprend la réalisation de tests in vivo (tests cutanés), parfois in vitro et en cas de négativité la réalisation d'un test de provocation en milieu hospitalier.

En cas d'allergie hautement probable, c'est à dire en cas de positivité des tests précités, des tests aux médicaments de la même classe thérapeutique sont alors réalisés afin d'évaluer les réactivités croisées, c'est à dire la présence d'un épitope commun entre plusieurs molécules, et de trouver une alternative thérapeutique.

1.3.1. Interrogatoire

L'interrogatoire cherche à vérifier que l'histoire clinique est compatible avec des manifestations cliniques d'hypersensibilité. Celui-ci doit donner une description précise de la symptomatologie, de la chronologie d'apparition des symptômes et doit rechercher des critères de gravité, la présence de facteurs favorisants, et le traitement entrepris. Afin d'harmoniser les pratiques, l'European Network of Drug Allergy (ENDA) a publié un questionnaire standardisé reprenant l'ensemble de ces éléments. La performance de ce questionnaire n'a jamais été évalué (31,32). Cependant, l'interrogatoire seul ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie. Selon un modèle prédictif, basé uniquement sur l'anamnèse, on n'obtient qu'une

sensibilité de 29,5%, insuffisante pour discriminer les patients allergiques aux BL (33).

1.3.2. Les tests cutanés (TC)

Les TC ont pour objectif de mettre en contact l'allergène suspecté avec la peau, plus précisément avec l'épiderme pour les tests de piqûre épicutanés (TPE) et les patch-tests (PT) et directement avec le derme pour les intradermo-réactions (IDR). Le but est de reproduire localement sur la peau les manifestations cutanées des hypersensibilités IgE ou LT médiées. Ils sont réalisés en première intention dans le bilan allergologique (34). Afin d'homogénéiser les pratiques, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) a émis des recommandations sur les concentrations des médicaments à utiliser pour la réalisation des TC aux BL (19,35). La réalisation des TC est contre-indiquée en cas d'infection active, de grossesse ou d'allaitement bien que toujours soumise à la balance bénéfice/risque (19,36). Généralement sans danger, ils peuvent exceptionnellement causer des réactions systémiques sévères, et doivent donc être réalisés en milieu hospitalier avec du matériel de réanimation à proximité (37).`

1.3.2.1. TC dans l'hypersensibilité immédiate

Les TC sont réalisés dans un délai de 3 à 6 semaines après la réaction d'HS, ce qui permet au patient une résolution complète de ses symptômes ainsi que l'élimination de son organisme de la BL incriminée et des traitements administrés lors de la réaction allergique (19). Cela permet aussi aux mastocytes de resynthétiser les médiateurs préformés qui ont été libérés lors de la réaction d'HSI. Il est préférable de ne pas les réaliser à moins de 72 heures de toute prise d'antihistaminique sous peine

de faux négatifs (19,36). Leur réalisation est déconseillée en cas de prise de bêta-bloquants, auquel cas il faut les arrêter 48 heures au préalable si l'état de santé du patient le permet (34). Ils sont possibles chez les patients immunodéprimés (38). La positivité des tests cutanés au décours d'une réaction d'HSI varie très fortement en fonction de la réaction d'hypersensibilité présentée. Elle est d'environ 70% chez les patients ayant présenté une réaction anaphylactique (39) et uniquement de 13,8% chez les patients ayant présenté une réaction cutané isolée (36).

Les tests de piqûre épicutanés (TPE) :

Les TPE consistent à réaliser une piqûre sur la peau au travers d'une goutte de l'allergène à l'aide d'une lancette (34). Les résultats sont lus à 20 minutes en mesurant la taille de la papule et de l'érythème associé en regard d'un témoin négatif (sérum physiologique) et d'un témoin positif (solution d'histamine 10%). Ils sont considérés positifs quand le diamètre de la papule du produit testé est au moins 3 mm plus grande que celle du témoin négatif. Ils sont souvent réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras. Ce sont les TC les plus sûrs et simples pour explorer une HSI (34). La sensibilité des TPE dans le diagnostic des allergies aux pénicillines est évaluée à 30% (39).

Les intradermo réactions (IDR) :

En cas de négativité des TPE, les IDR sont ensuite réalisées. Elles consistent en l'injection de 0,02 mL de la solution allergénique à concentrations croissantes dans le derme formant une papule dont le diamètre sera mesuré et comparé à celui mesuré à 20 minutes. Les IDR sont considérées positives si le diamètre de la papule secondaire (à 20 min) est au moins 3 mm plus grand que celui de la papule primaire

(obtenue au moment de l'injection). Plus à risque de réaction systémique, ils sont cependant plus sensibles que les TPE (34), avec une sensibilité dans le diagnostic des allergies aux pénicillines d'environ 70%, et une spécificité évaluée à plus de 95% (39). Leur valeur prédictive négative (VPN) dans le diagnostic des HSI aux BL varie de 97,9% à 99,2% (36,40).

1.3.2.2. TC dans l'hypersensibilité retardée

Dans les réactions d'hypersensibilité retardée, les TC doivent être réalisés au moins 4 semaines après la disparition des signes cutanés et l'arrêt des traitements immunosuppresseurs ou des corticoïdes systémiques et jusqu'à 6 mois dans les cas de toxidermies sévères (36). Les patch-tests doivent être notamment réalisés à au moins 1 à 2 semaines d'arrêt de corticoïdes topiques et après 4 semaines d'une exposition aux ultraviolets (34).

Patch-tests (PT) :

Ils doivent être réalisés en première intention lorsqu'un mécanisme d'hypersensibilité retardée est suspecté (41). Généralement réalisés dans le dos, les PT consistent en l'application épicutanée de l'allergène dilué à 5-10 voir 20% dans de la vaseline (34). Les PT restent alors en contact avec l'épiderme du patient 48 heures avant leur retrait, suivi d'une première lecture, qui sera au moins complétée d'une seconde, à 72 heures de la pose.

L'interprétation s'opère selon les critères de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) à savoir : Négatif, Douteux, ou Positif + : érythème, papules avec une infiltration, ++ : érythème, papules, discrètes vésicules et infiltration, +++ : plusieurs vésicules, bulles ou ulcérations) (42,43). Les PT sont

positifs dans environ 40% des cas d'HSR aux pénicillines, mais leur sensibilité dépend du type d'HSR explorée, ils semblent être plus sensibles pour les EMP (29).

IDR avec lecture retardée :

Chez les patients ayant présenté une HSR, dont les patch-tests sont négatifs, les IDR peuvent se positiver après 24, 48, 72h, parfois même jusqu'à 7 jours avec l'apparition d'une infiltration et d'un érythème (42). Les critères de positivité sont les mêmes que pour les IDR à lecture immédiate. Ils sont également plus sensibles que les PT, notamment pour les pénicillines. Ainsi dans une étude explorant des HSR aux pénicillines, sur 102 TC positifs, 8 l'étaient uniquement grâce aux IDR à lecture retardée (29). Cependant elles sont plus à risque de réaction généralisée pour les patients (36).

1.3.3. Tests in vitro

1.3.3.1. Tests in vitro dans l'hypersensibilité immédiate

Les tests in vitro peuvent être complémentaires des TC. Leur principal avantage est d'être dénué de tout risque pour le patient, puisqu'une simple prise de sang permet leur réalisation.

Immunoglobulines E (IgE) spécifiques :

Les dosages d'IgE par Fluorescence Enzyme ImmunoAssay consistent à mesurer le taux d'anticorps spécifiques d'un médicament. Ces dosages d'IgE spécifiques ne sont disponibles que pour certaines BL : pénicilline G, pénicilline V, ampicilline, amoxicilline et céfador. La sensibilité de ces IgE spécifiques est faible et diminue

avec le temps (43). Les IgE spécifiques ont plutôt leur place en cas de contre-indication aux tests cutanés (44).

Test d'Activation des Basophiles (TAB) :

Le TAB est un outil diagnostique qui peut compléter les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques. Les basophiles, cellules circulantes impliquées dans les réactions IgE-médiées, sont mises en contact avec l'allergène supposé. Au repos, le basophile exprime faiblement à sa surface un marqueur nommé CD63. Lorsque celui-ci est activé, il surexprime alors le CD63 à sa surface ainsi qu'un deuxième marqueur, le CD203 qui sera alors détecté en cytométrie de flux. Plus coûteux, les TAB ont une bonne spécificité et valeur prédictive positive (45) et peuvent explorer plus d'allergènes que les IgE spécifiques (44).

1.3.3.2. Tests in vitro dans les hypersensibilités retardées

Il existe principalement deux tests permettant d'observer l'activation des lymphocytes T circulants du patient en présence de l'allergène supposé. Leur principale contrainte est qu'ils nécessitent du sang frais :

- Le test de transformation lymphocytaire via cytométrie de flux qui permet de mesurer la prolifération des LT une fois activés en présence du médicament. La réplication d'ADN accrue va alors incorporer un marqueur qui sera détectable en cytométrie: le carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester ou CFSE.
- Le test ELISPOT via une technique immuno enzymatique qui permet de déterminer le nombre des LT qui expriment les marqueurs cytokiniques et cytotoxiques spécifiques de leur activation (46).

Il est recommandé de réaliser ces tests chez les patients à haut risque avant de réaliser les TC (19). Ils sont également très coûteux, et plutôt à réserver pour les réactions non immédiates sévères comme le DRESS syndrome (réalisé après 5 à 8 semaines) ou alors la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Steven-Johnson (réalisé dès la première semaine) (47).

La sensibilité du test de transformation lymphocytaire dans des EMP à l'ampicilline serait de l'ordre de 54,5% à 72,6%, pour une spécificité d'environ 76,9% à 92,3% (48). De par son caractère fonctionnel, le test ELISPOT serait même encore plus sensible et prometteur (44).

1.3.4. Test de provocation médicamenteux (TPM) : gold standard

Le test de provocation médicamenteux (TPM) consiste en l'administration contrôlée de la molécule incriminée. Le TPM reste la référence pour exclure ou confirmer une HS médicamenteuse, et valider une alternative thérapeutique en cas d'HS prouvée à une molécule appartenant à la même classe médicamenteuse. Le TPM doit être uniquement réalisé lorsque les TC sont négatifs et selon une évaluation individuelle en fonction de la balance bénéfice/risque (3).

Le TPM est indiqué dans les réactions d'HSI et HSR non sévères. Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes, les patients présentant un asthme non-contrôlé, une éruption urticarienne active, ou une pathologie qui limiterait l'usage d'adrénaline (unique traitement réellement curatif du choc anaphylactique), toujours évalué en fonction de la balance bénéfice/risque (49). Les autres contre-indications dépendent de la réaction présentée, ainsi il est contre-indiqué dans les cas d'anaphylaxie sévère ou de toxidermie sévère, les hypersensibilités de type III, les maladies auto-immunes iatrogènes et les atteintes spécifiques d'organe (19). Il est recommandé de le réaliser à distance de traitements qui pourraient gêner son

interprétation : corticoïdes systémiques, antihistaminiques ou qui pourraient aggraver une réaction lors du TPM : bêta-bloquant, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), immunosuppresseurs (19). Le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité impose que le TPM doit être réalisé en milieu hospitalier avec une équipe médicale entraînée et du matériel de réanimation à proximité (3).

Les pratiques concernant les TPM varient selon les équipes, la réaction initiale présentée et le mécanisme suspecté (hypersensibilité immédiate ou retardée). Il n'existe pas à ce jour de consensus sur le schéma de progression des doses et les intervalles de temps entre chaque doses administrées (4,19). Il est recommandé de réaliser une réintroduction jusqu'aux doses thérapeutiques, et une surveillance d'au moins 2 heures après la dernière dose (3).

Le TPM dans l'allergie aux BL a une VPN estimée à 94,1% chez 118 patients qui ont été de nouveau exposés en vie réelle à la même BL testée (50).

1.4. Recommandations en cas d'allergie aux BL

La similitude de certaines sous-classes au sein des BL va voir émerger la notion d'allergie croisée. Par principe de précaution et de de sécurité, étant donné que les BL sont toutes produites à partir d'un dénominateur commun, le noyau bêta-lactamine, les recommandations sur l'utilisation d'un antibiotique de la famille de BL maintiennent depuis toujours la contre-indication à l'utilisation de toutes les BL en cas d'allergie à l'une d'entre elles. Ainsi, selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), il est mentionné dans la section contre-indication d'un antibiotique de la classe des BL « Antécédent d'hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique) à une autre classe d'agent anti-bactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes) (51). Initialement et

jusque dans les années 2000 le chiffre de 10% d'allergies croisées entre pénicillines et céphalosporines était avancé (52,53). Mais des études plus récentes ont montré que ce pourcentage était surévalué, probablement parce qu'il était obtenu avec des céphalosporines de première génération dont les structures sont plus proches des pénicillines et dont les premiers extraits pouvaient être contaminés par des pénicillines jusque dans les années 80, notamment à cause de modes de fabrication différents (54,55). Ainsi, en considérant les études ultérieures à 1980 et celles où l'allergie à la pénicilline est prouvée (TC et/ou TPM positifs), le taux de réactions allergiques croisées immédiates entre les pénicillines et les céphalosporines est évaluée entre 1 et 5% (56) et probablement moins si on ne considère que les céphalosporines de troisième génération (C3G) (57). On supposait aussi initialement que la réactivité croisée entre les antibiotiques de la classe des BL était liée au cycle bêta-lactame commun à toutes les BL. Aujourd'hui, des études plus récentes ont mis en évidence que la réactivité croisée était également et même davantage liée aux structures des chaînes latérales (57,58), dont la similarité serait bien plus élevée entre les aminopénicillines et les céphalosporines de première et deuxième génération qu'avec les C3G (57). Par exemple, entre l'amoxicilline et la ceftriaxone, les chaînes latérales sont différentes, alors qu'elles sont similaires pour les aminocéphalosporines (céphalexine, cefcaclor et cefadroxil) (57) Ainsi, l'idée de proscrire toutes les céphalosporines chez les patients allergiques prouvés aux pénicillines est fortement remise en question (11), recommandant donc d'explorer les allergies croisées chez ces patients (19). Une étude suggère même une valeur prédictive négative (VPN) de 100% des tests cutanés (TC) à la ceftriaxone et au céfuroxime chez 244 patients allergiques aux pénicillines, prouvés par au moins un TC positif (59).

1.5. Les enjeux devant une suspicion d'hypersensibilité aux BL

Les hypersensibilités médicamenteuses posent un lourd problème de santé publique à l'échelle mondiale (7). Selon les études, environ 10% des patients rapportent une hypersensibilité aux pénicillines, mais dans 90% des cas celle-ci n'est pas confirmée (6,8,60). Devant une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse, les médecins modifient systématiquement leurs prescriptions initiales, compte-tenu de l'enjeu médico-légal. Cette étiquette donnée aux patients oblige les soignants à prescrire des alternatives thérapeutiques plus coûteuses, parfois inappropriées pouvant occasionner d'autres événements indésirables. Ces alternatives peuvent également engendrer une perte de chance pour le patient en induisant un risque plus élevé de mortalité et d'infections nosocomiales (61), un allongement des durées moyennes de séjour (62) et des antibiorésistances (7,9). Une étude cas-témoin réalisée au Royaume-Uni suivant 11 millions de patients pendant 20 ans a montré un risque élevé de présenter des infections à *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline et à *Clostridium difficile* chez les patients suspects d'hypersensibilité à la pénicilline (63). Devant ces données et l'impact en santé publique de l'étiquette « allergique aux pénicillines », la place du bilan allergologique est d'autant plus justifiée. Toutefois, ce dernier est chronophage, nécessitant 2 à 3 journées d'Hôpital de Jour qui requiert du temps et une surveillance paramédicale constante. Ce bilan occasionne également des délais de prise en charge important au vu du nombre important de patients étiquetés allergique aux BL.

Selon l'EAACI, il est à ce jour recommandé de réaliser les TC avec la molécule incriminée associés à des TC aux déterminant majeurs et mineurs des pénicillines (6,19), afin d'en augmenter la sensibilité. Cependant, ces déterminants ne sont plus

disponibles en France. De plus, des études récentes montrent que la sensibilité des TC à la pénicilline en utilisant les déterminants majeurs et mineurs est inférieure à ce qui était précédemment rapporté. Il est possible que l'utilisation plus importante de pénicillines semi-synthétiques tels que les aminopénicillines et les céphalosporines ait contribué à cette tendance, entraînant une augmentation du nombre de patients présentant des réactions allergiques spécifiques à une chaîne latérale (7,40) Les études évaluant l'efficacité des TC aux BL dans les cas de réactions immédiates utilisent encore les déterminants majeurs et mineurs des pénicillines (36,40). Devant le changement de la nature des BL prescrites, une évaluation de l'efficacité des TC utilisant uniquement l'antibiotique semble importante, ce qui permettrait d'améliorer le diagnostic d'allergie aux BL et de proposer des alternatives thérapeutiques au sein de la classe des BL avec plus de sécurité.

2. OBJECTIFS.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité des TC aux pénicillines pour prédire l'absence d'HS aux pénicillines.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Évaluer l'efficacité des tests cutanés aux C3G pour prédire l'absence d'HS aux C3G,
- Évaluer l'efficacité des tests cutanés à la ceftriaxone pour prédire l'absence d'HS à la ceftriaxone chez les patients allergiques aux pénicillines (défini comme un test de provocation médicamenteux positif (TPMP) ou un TC positif dans notre service).
- Comparer les caractéristiques cliniques et anamnestiques des patients avec et sans test de provocation positif.
- Évaluer la tolérance et le seuil réactogène dans le groupe TPMP.
- Évaluer la performance des TC aux pénicillines chez les patients ayant présenté une réaction dans l'enfance, c'est-à-dire à un âge inférieur à 15 ans.
- Évaluer la performance des TC aux pénicillines chez les patients ayant présenté une réaction allergique de grade 1.

Le critère de jugement principal était la valeur prédictive négative (VPN) des TC aux pénicillines, le TPM étant considéré comme le gold standard du diagnostic d'HS aux pénicillines.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la VPN des TC aux C3G avec pour gold standard le TPM aux C3G,

- la VPN des TC à la ceftriaxone chez des patients allergiques aux pénicillines,
- la comparaison des patients avec ou sans hypersensibilité aux pénicillines prouvée par un TPMP,
- le seuil réactogène et le grade de réaction des TPMP,
- la performance des TC chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à une pénicilline dans l'enfance (âge < 15 ans) ou de grade 1 selon la classification de Ring et Messmer.

3. MATERIEL ET METHODE

3.1. Type d'étude et population de l'étude

Nous avons conduit une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique dans le service de Pneumologie et Immuno-allergologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Les patients éligibles ont été identifiés à partir du diagnostic principal ou relié codé T784 (c'est-à-dire « allergie, sans précision ») selon la classification CIM-10 réalisé lors des séjours en hospitalisation de jour (HDJ) entre 2011 et 2018. La population pré-analytique de l'étude est schématisée dans l'annexe 4.

Les critères d'inclusion comportaient :

- Age \geq 18 ans,
- Réalisation d'un TPM à une bêta-lactamine.

Les critères de non-inclusion comportaient :

- Age $<$ 18 ans,
- Réalisation incomplète du TPM, c'est-à-dire non venu le deuxième jour du test de réintroduction,
- Patients ayant réalisé un TPM alors que les TC n'étaient pas négatifs,
- TPM non concluants (qui n'ont été jugés ni positif ni négatifs à la fin du test).

3.2. Ethique

L'étude a reçu un avis favorable du comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnelle de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) sous la référence : CEPRO 2018-015. Le traitement des données informatiques avait été

déclaré auprès du GHT Lille métropole Flandre intérieure sous la référence DEC 18-412.

3.3. Procédure

Chaque patient présentant une histoire d'HS à une BL bénéficiait de TC à la molécule incriminée lorsque celle-ci était connue et systématiquement à l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique et à la ceftriaxone. Les TC étaient réalisés et lus par une équipe d'infirmières expérimentées, supervisée par l'équipe médicale. Les préparations pharmaceutiques thérapeutiques des médicaments ont été utilisées. Les concentrations utilisées dans le service sont présentées dans le tableau 1. Un test de piqûre épicutané (TPE) était considéré comme positif s'il mesurait au moins 3 mm de diamètre à 20 minutes. Quand les TPE étaient négatifs, et uniquement pour les solutions injectables, des IDR étaient réalisées. Celles-ci étaient considérées comme positives si le diamètre de la papule mesurée à 20 minutes augmentait d'au moins 3mm par rapport à la papule mesurée initialement. Certains patients ont également bénéficié de dosage des IgE spécifiques et d'un TAB à la discrétion de l'allergologue.

Tableau 1 : concentrations maximales utilisées pour la réalisation des TC			
	TPE	IDR	Patch-tests
Amoxicilline	100mg/mL	10mg/mL	500mg dilué à 30% dans de la vaseline
Amoxicilline/ac clavulantique	100mg/mL	10mg/mL	1g dilué à 30% dans de la vaseline
Aztréonam	100mg/mL	10mg/mL	NR
Cefadroxil	“Prick-to-prick” avec une gélule de 500mg	NR	NR
Cefalexine	“Prick-to-prick” avec un comprimé de 1g	NR	NR
Céfazoline	100mg/mL	10mg/mL	NR
Céfépime	200mg/mL	20mg/mL	NR
Céfixime	“Prick to prick” avec comprimé de 200mg	NR	NR
Cefotaxime	50mg/mL	5mg/mL	NR
Cefpodoxime	“Prick to prick” avec comprimé de 100mg	NR	NR
Ceftriaxone	100mg/mL	10mg/mL	1g dilué à 30% dans de la vaseline
Cefuroxime	75mg/mL	7,5mg/mL	NR
Cloxacilline	données manquantes	données manquantes	NR
Imipénème/Cilastatine	50mg/mL	5mg/mL	NR
Méropénème	100mg/mL	10mg/mL	NR
Oracilline	“Prick to prick” avec 1 comprimé de 1 000 000 UI	NR	NR
Oxacilline	200mg/mL	20mg/mL	NR
Pénicilline G	100 000 UI/mL	10 000 IU/mL	NR
Pipéracilline/Tazobactam	100mg/mL	10mg/mL	NR

NR : non réalisé

Si les TC étaient négatifs, en fonction de la balance bénéfice/risque, un TPM était réalisé à la molécule incriminée ou à une alternative thérapeutique dont les TC étaient négatifs. Lorsque le patient était étiqueté allergique aux pénicillines et ne

connaissait pas la molécule incriminée, un TPM à l'amoxicilline/acide clavulanique était proposé. Un TPM à la ceftriaxone était réalisé chez les patients ayant des TC positifs à l'amoxicilline. Le TPM était réalisée sur deux journées à une semaine d'intervalle. La dose cible (DC) était une approximation de la dose journalière thérapeutique. Le patient devait se présenter à distance de tout événement infectieux intercurrent, avoir arrêté les anti-histaminiques au minimum 5 jours avant et les bêta-bloquants au minimum 2 jours avant (si possible et après accord du cardiologue référent). Le premier jour, le patient recevait d'abord un placebo, suivi d'une dose égale à 1% de la DC puis à 10% de la DC deux heures plus tard, en simple aveugle. Le deuxième jour, était administré 50% de la DC en simple aveugle, puis 50% de la dose cible en ouvert. Chaque prise était encadrée d'une surveillance médicale rapprochée comprenant un examen clinique, mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de la saturation et d'une mesure du débit expiratoire de pointe (DEP).

3.4. Données recueillies

Les données étaient recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical des patients.

Nous avons recueilli :

- les données socio-démographiques,
- les antécédents du patient (asthme et atonie) , son traitement (BB, AH1, CSI),
- les données anamnestiques de la réaction (ancienneté, délai, cofacteur retrouvé)
- le type et la sévérité de la réaction présentée selon la classification de Ring et Messmer (64),

- les résultats des TC,
- le dosage d'IgE spécifiques, la réalisation d'un TAB,
- les données sur le TPM : la molécule réintroduite, la dose cible, le schéma d'administration, et en cas de test de provocation médicamenteux positif (TPMP) la réaction présentée et la prise en charge réalisée le cas échéant. Un TPM était considéré positif s'il était objectivé une réaction évocatrice d'hypersensibilité. Un TPM était négatif si le patient ne développait aucune symptomatologie dans les heures et jusqu'à plusieurs jours après la prise (les patients avaient pour consigne de prévenir le service par téléphone, si une réaction retardée survenait).

3.5. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les valeurs prédictives négatives des tests cutanés par rapport au test de provocation médicamenteux ont été calculées avec leurs intervalles de confiance. Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens. Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de

significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9).

4. RESULTATS

4.1. Description de la population générale

La population totale incluait 484 TPM. Les principales données démographiques et anamnestiques des patients sont résumées dans les tableaux 2 et 3.

4.1.1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Parmi les 484 TPM inclus, l'âge médian était de 51 ans [IQ : 36-62]. Il y avait 378 femmes (78,1%) et 106 hommes (21,9%). Seuls 82 patients (16,9%) présentaient un tabagisme actif.

Un antécédent personnel d'atopie était présent chez près d'un tiers des patients (31,4%). Il s'agissait d'une rhinite ou d'une conjonctivite allergique chez 26,7% des patients, un asthme chez 16,7% des patients et d'une allergie alimentaire chez 9,1% des patients. Un antécédent d'urticaire chronique était retrouvé chez 5 % des patients. Un traitement par bêta-bloquant était prescrit chez 9,7% des patients, une CSI chez 9,3% et un AH1 au long cours chez 12,2% des patients. Une notion d'hypersensibilité à au moins 2 antibiotiques de la classe des BL était retrouvée chez 52 patients (10,7%) (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques				
Variable	Population générale n=484	TPMN n=445	TPMP n=39	p value
Age, ans, médiane	51 [36-62]	51 [35-62]	53 [40-61,5]	NR
Age, ans, moyenne	49,1	49,0	50,2	0,68
Femme, n (%)	378 (78,1)	348 (78.3)	30 (76,8)	0,86
Tabagisme, n (%)				
Actif	82 (16,9)	75 (16.9)	7 (18,0)	NR
Sevré	48 (9,9)	42 (9.5)	6 (15.4)	NR
Non-fumeur	354 (73,3)	327 (73.6)	26 (66.7)	0.47
Antécédents atopiques, n (%)				
Atopie personnel	152 (31,4%)	138 (30.9)	14 (35.9)	0,51
Rhino-conjonctivite	129 (26.7)	117 (26.1)	12 (30.8)	0.53
Asthme	81 (16.7)	72 (16.0)	9 (23.1)	0.25
Allergie alimentaire	44 (9.1)	37 (8,3)	7 (18,0)	NR
Urticaire chronique	24 (5.0)	21 (4,7)	3 (7,7)	NR
Intolérance AINS	77 (15.9)	70 (15.7)	7 (18,0)	0.65
Traitements, n (%)				
AH1	59 (12,2%)	50 (11,4)	9 (23,1)	NR
CSI	45 (9,3%)	39 (8,8)	6 (15,4)	NR
Bêta-bloquant	47 (9,7%)	43 (9,7)	4 (10,2)	NR
Multiples histoires cliniques aux BL, n (%)	52 (10,7)	44 (9.9)	8 (20.5)	0,055

Les données sont présentées en effectif et pourcentage, moyenne, médiane et interquartile ; TPMN : test de provocation médicamenteux négatif, TPMP : test de provocation médicamenteux positif. NR : non réalisé.

4.1.2. Caractéristiques anamnestiques

Molécule incriminée :

La DCI (dénomination commune internationale) précise de la molécule incriminée dans la réaction d'HS initiale était connue chez 300 patients (62%). Quand on s'intéresse aux classes de BL, une pénicilline était incriminée chez 86,7% des patients, une C3G chez 7,5%, une C1G chez 3,1%, et une C2G chez 2,7% des patients. Quatre patients étaient plus largement étiquetés allergiques aux BL en général, sans plus de précision.

Caractéristiques de la réaction d'hypersensibilité :

Sur 433 patients, 38,6% des réactions étaient survenues il y a moins de 5 ans, 34,4% il y a plus de 5 ans et 27% dans l'enfance. Il s'agissait de réactions non sévères dans la majorité des cas. Sur les 424 TPM pour lesquels cette donnée était connue, 71,1% des réactions étaient de grade 1, 13,9% de grade 2 et 14,8% de grade 3 selon la classification de Ring et Messner. Parmi les 63 patients rapportant une réaction de grade 3, 74,6% rapportaient une réaction avec une pénicilline, 11,1% avec une C3G, 7,9% avec un C2G, et 6,3 % avec une C1G. Le signe clinique le plus fréquemment retrouvé était l'atteinte cutanéomuqueuse touchant 94,9% des patients, puis les signes respiratoires (21,6%), les signes gastro-intestinaux (6,7%) et enfin l'hypotension artérielle (5,6%). Concernant le délai d'apparition des symptômes, celui-ci était documenté chez 266 patients. Les symptômes étaient apparus plus de 6 heures après la dernière prise du médicament chez quasiment la moitié d'entre eux (46,2%), moins d'une heure après la prise chez 37,6% des patients et entre 1h et 6h dans 15,8% des cas. Pour les 101 réactions immédiates, c'est-à-dire survenant moins d'une heure après la prise, 77,2% intéressaient une pénicilline, 11,9% une C3G, 5% une C2G, et 5,9% une C1G. Pour les 123 réactions survenues plus de 6 heures 87% concernaient une pénicilline, 9% une C3G, 1,6% une C2G et 1,6% une C1G.

Sur les 122 patients ayant présenté une réaction anaphylactique de grade 2 ou 3, seulement 2 patients ont bénéficié d'un traitement intramusculaire par adrénaline lors de la réaction initiale. Soixante patients ont reçu une corticothérapie par voie systémique et 55 patients un antihistaminique (Tableau 3).

Bilan biologique :

Le dosage de la tryptase en per critique a été prélevé chez uniquement 4 patients, tous dans le cadre de réactions survenues au bloc opératoire. Deux des trois patients ayant présenté des réactions immédiates de grade 3 avaient une tryptase augmentée à 17,7 µg/l et 16,7 µg/l (le troisième patient avait une tryptase à 7,3 µg/l). Le quatrième patient avait présenté une réaction immédiate de grade 2 et le dosage de la tryptase était augmenté à 26,7 µg/l.

Tableau 3 : Caractéristiques anamnestiques des réactions d'HS				
Variable	Population générale	TMPN	TPMP	p value
Molécules incriminées, n (%)	n=480	n=441	n=39	
Pénicilline	416 (86.7)	379 (85.9)	37 (94.9)	0.50
C3G	36 (7.5)	35 (7.9)	1 (2.6)	
C2G	13 (2.7)	12 (2.7)	1 (2.6)	
C1G	15 (3.1)	15 (3.4)	0 (0.0)	
Ancienneté de la réaction, n (%)	n=433			NR
Moins de 5 ans	167 (38.6)	149 (37,5)	18 (51,4)	
Plus de 5 ans	149 (34.4)	141 (35,4)	8 (22,9)	
Dans l'enfance	117 (27.0)	108 (27,1)	9 (25,7)	
Délai de survenue, n (%)	n=266			NR
< 1 heure	101 (38)	94 (38.8)	7 (28.0)	
1 à 6 heures	42 (15.8)	40 (16.5)	2 (8.0)	
> 6 heures	123 (46.2)	107 (44.2)	16 (64,0)	
Grade de la réaction, n (%)	n= 424	n=389	n=35	NR
1	302 (71.1)	277 (71.0)	25 (71.4)	
2	59 (13.9)	53 (13.6)	6 (17.1)	
3	63 (14.8)	59 (15.1)	4 (11.4)	
Signe cliniques, n (%)	n=431	n=396	n=35	NR
Cutanéomuqueux	409 (94,9)	376 (94,9)	33 (94,3)	
Respiratoires	93 (21,6)	85 (21,5)	8 (22,9)	
Gastro-intestinaux	29 (6,7)	26 (6,6)	3 (8,6)	
Hypotension artérielle	24 (5,5)	24 (6,1)	0	

Les données sont présentées en effectif et pourcentage. TPMN : test de provocation médicamenteux négatif, TPMP : test de provocation médicamenteux positif, NR : non réalisé, effectif < 8, IV : Intraveineuse, PO : Per os

4.2. Le bilan allergologique réalisé

4.2.1. Les résultats des tests cutanés

Les TC étaient positifs chez 50 patients (10,3%). Quand elle était connue précisément (pour 300 patients), la molécule incriminée a été testée dans 88,3% des cas, et parmi ces patients, 14% avaient un TC positif pour la molécule incriminée. Lorsqu'uniquement la classe de BL incriminée était connue, seulement 1,7% des patients avaient un TC positif à une molécule de la classe incriminée. L'ensemble des résultats des TC pour chaque molécule est détaillé dans les tableaux 4A et 4B.

4.2.1.1. Résultats des TC chez les patients avec une réaction initiale d'HS aux pénicillines

Parmi les 416 patients suspects d'une HS aux pénicillines, tous ont bénéficié de TC à l'amoxicilline, 415 à l'amoxicilline/acide clavulanique. Sur ces 416 patients, 24 (5,77%) avaient des TC positifs en lecture immédiate à l'amoxicilline et, 31 (7,45%) à l'amoxicilline/acide clavulanique. Tous les patients ayant des TC positifs à l'amoxicilline étaient aussi positifs pour l'amoxicilline/acide clavulanique. Deux patients ayant des suspicions d'HS à l'amoxicilline, avaient des TC positifs en lecture immédiate pour une aminopénicilline (amoxicilline) et une pénicilline G. Un patient ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la pipéracilline/tazobactam avaient un TC positif à cette molécule. Un seul patient avec des TC positifs aux pénicillines étaient également positifs à une C3G (3%). Parmi les patients avec une réaction initiale à une pénicilline, six avaient des TC uniquement positifs pour la ceftriaxone et

un pour le cefadroxil (testé en raison d'une autre réaction avec cette molécule).

En lecture retardée, vingt-cinq patients et vingt patients ont bénéficié respectivement de PT à l'amoxicilline et l'amoxicilline/acide clavulanique. Trois patients étaient positifs à l'amoxicilline et 2 patients à l'amoxicilline/acide clavulanique. Tous les PT à la ceftriaxone étaient négatifs dans ce groupe de patients (Tableau 4A).

4.2.1.2. Résultats des TC chez les patients avec une réaction initiale d'HS aux céphalosporines :

Parmi les 64 patients suspects d'une HS aux céphalosporines, 9 avaient des TC positifs à la ceftriaxone, dont un également positif à l'amoxicilline/acide clavulanique ; et 2 patients à la céfuroxime. Le patient avec des TC positifs à la ceftriaxone et à l'amoxicilline/acide clavulanique avait présenté une hypersensibilité à la prise de cefatrizine (céphalosporine qui n'est plus commercialisée). Ses TC étaient négatifs pour l'amoxicilline et a bénéficié d'un TPM à cette dernière sans réaction d'hypersensibilité.

4.2.1.3. Résultats des TC selon la sévérité de la réaction

Les taux de TC positifs étaient respectivement de 28,8% et 25,4% dans les cas des réactions de grade 2 et 3. Le taux était seulement de 6,6% pour les réactions de grade 1. Les TC étaient significativement plus fréquemment positifs dans les cas de réactions sévères (grade 2 et 3) que dans les réactions de grade 1 ($p < 0.001$).

4.2.1.4. Résultats des TC selon le délai de réaction

Sur les 101 patients dont la réaction initiale était survenue moins d'une heure après l'exposition, 30 patients (29.7%) avaient au moins un TC positif (aucun PT). Pour les 42 réactions survenues entre 1 et 6 heures, 4 patients (9.5%) avaient au moins un TC positif (aucun PT). Quant aux 123 patients présentant des réactions initiales survenues plus de 6 heures après, 10 (8.1%) avaient au moins aux TC positif (7 TPE/IDR en lecture immédiate et 3 PT).

4.2.1.5. Résultats des TC selon l'ancienneté de la réaction

Sur les 167 patients dont la réaction datait de moins de 5 ans, 26 patients (15.6%) présentaient au moins un TC positif. Seulement 6% et 5,1% des patients ayant respectivement eu une réaction il y a plus de 5 ans et dans l'enfance avaient au moins un TC positifs. Le taux de TC positifs était significativement plus important pour les réactions datant de moins de 5 ans que celles de plus de 5 ans : 15,6% versus 6% ($p=0,007$)

Tableau 4A : résultats des TC en fonction de la classe incriminée		
DCI	HS initiale pénicilline	HS initiale céphalosporine
TPE et IDR		
Pénicillines		
Amoxicilline	24/416	0/58
Augmentin	31/415	1/58
Cloxacilline	0/1	0/1
Oracilline	0/1	NR
Oxacilline	0/9	0/1
Pénicilline G	2/35	0/8
Pipéracilline/tazobactam	1/3	0/1
Céphalosporines		
C Cefadroxil	1/1	0/1
1 Cefalexine	NR	0/1
G Cefazoline	NR	0/4
C		
2 Cefuroxime	0/11	2/8
G		
Cefotaxime	NR	0/1
C Ceftriaxone	6/390	11/62
3 Cefixime	0/6	0/4
G Cefpodoxime	0/9	0/3
Céfépime	NR	0/1
Carbapénèmes		
Imipénème	0/10	0/4
Ertapénème	0/1	NR
Monobactame		
Aztréonam	0/11	0/2
Patch-tests		
Amoxicilline	3/25	0/2
Augmentin	2/20	NR
Ceftriaxone	0/15	0/3

Les données sont présentées en effectif : TC positifs/TC réalisés. NR : non réalisé

Tableau 4B : résultats des TC en fonction des caractéristiques de la réaction										
DCI	Grade réaction			Délai réaction			Ancienneté réaction			
	I	II	III	< 1h	1-6h	> 6h	<5 ans	>5 ans	Enfance	
TPE et IDR										
Pénicillines										
Amoxicilline	4/297	10/59	10/62	18/101	1/42	2/119	19/164	2/146	1/115	
Augmentin	10/298	10/59	12/62	20/101	1/42	6/119	20/164	7/146	3/117	
Cloxacilline	0/2	NR	NR	0/1	NR	NR	0/1	0/1	NR	
Oracilline	NR	0/1	NR	0/1	NR	NR	0/1	NR	NR	
Oxacilline	0/8	NR	0/1	0/2	NR	NR	0/2	0/1	0/4	
Pénicilline G	1/25	1/5	0/8	1/9	0/2	1/10	2/19	0/10	0/10	
Pipéracilline/ tazobactam	0/2	NR	1/2	1/3	NR	0/1	1/3	0/1	NR	
Céphalosporines										
C 1	Cefadroxil	1/1	NR	0/1	0/1	NR	NR	NR	0/1	1/1
G	Cefalexine	NR	NR	0/1	NR	0/1	NR	0/1	NR	NR
C 2	Cefazoline	0/1	0/1	0/1	0/2	NR	NR	0/2	NR	0/1
G	Cefuroxime	0/9	2/4	0/4	2/2	0/4	0/5	2/6	0/8	0/2
C 3	Cefotaxime	0/1	0/1	NR	0/1	NR	NR	0/1	0/1	NR
G	Ceftriaxone	7/286	5/59	3/58	8/98	3/42	1/116	10/162	7/138	3/108
	Cefixime	0/8	0/1	NR	0/3	NR	0/2	0/5	0/1	0/4
	Cefpodoxime	0/9	0/2	0/1	0/2	0/1	0/5	0/6	0/5	NR
	Céfépime	0/1	NR	NR	NR	0/1	NR	0/1	NR	NR
Carbapénèmes										
	Imipénème	0/5	NR	0/7	0/3	0/3	0/1	0/7	0/4	0/2
	Ertapénème	0/1	NR	NR	NR	0/1	NR	NR	NR	0/1
Monobactame										
	Aztréonam	0/9	NR	0/3	0/2	0/5	0/2	0/6	0/3	0/3
Patch-tests										
	Amoxicilline	3/24	0/2	NR	NR	0/3	3/20	2/10	0/7	0/5
	Augmentin	2/22	0/2	NR	NR	0/3	2/19	1/7	0/8	0/4
	Ceftriaxone	0/16	0/2	NR	NR	0/3	0/13	0/8	0/4	0/3

Les données sont présentées en effectif : TC positifs/TC réalisés. NR : non réalisé/donnée manquante, <5 ans: réaction datant de moins de 5 ans, >5 ans: réaction de plus de 5 ans survenue à l'âge adulte, Enfance: réaction survenue avant l'âge de 15 ans

4.2.2. Le bilan biologique

Un bilan biologique a été réalisé chez uniquement 10 patients, 4 patients ayant présenté des réactions de grade 1, 2 patients de grade 2 et 2 patients de grade 3. Neuf patients ont bénéficié d'une recherche d'IgE spécifiques et 3 patients d'un TAB. Les 9 dosages d'IgE (pénicilline G et amoxicilline) étaient tous négatifs, les 3 séries de TAB (3 avec l'amoxicilline, 3 à la ceftriaxone et 1 à l'augmentin) étaient aussi négatives.

4.3. Le test de provocation médicamenteux

4.3.1. La molécule réintroduite

Sur les 484 TPM, 400 TPM (82,6%) ont été réalisés avec une pénicilline, 70 (14,5%) avec une C3G, 11 (2,3%) avec une C2G et 3 (0,6%) avec une C1G. Plus précisément, l'amoxicilline/acide clavulanique a été réintroduite chez 303 patients, l'amoxicilline chez 93 patients (19,2%), la ceftriaxone chez 52 patients (10,7%), la céfuroxime chez 12 patients (2,5%), la cefpodoxime chez 11 patients (2,3%), et la céfixime chez 5 patients (1%). Un TPM avait été réalisé respectivement à l'ampicilline, la pénicilline G, la cloxacilline, la céfépime, le cefadroxil, la céfalexine, et la céfazoline. Au total, 396 TPM ont été réalisés avec une molécule de la classe incriminée dont 213 précisément avec la molécule incriminée, et 87 TPM avec une molécule différente.

Seize patients ont réalisé un TPM sans que des TC à la molécule réintroduite ne soient réalisés au préalable. Un seul TPM était positif parmi eux, avec la survenue d'une réaction de grade 2. Il s'agissait d'un TPM à la céfuroxime, réalisé chez un patient ayant eu une réaction initiale avec l'amoxicilline. Ses TC étaient négatifs pour

l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique et la ceftriaxone. Il avait bénéficié dans un premier temps d'un TPM à l'amoxicilline revenu positif.

4.3.2. Le schéma de réintroduction

Plus de deux tiers des TPM (76,8%) se sont déroulés sur deux jours et le reste sur une journée (22,8%) (Tableau 5). Le schéma de réintroduction sur 2 jours était le plus souvent utilisé dans les cas de réactions sévères : 31% des TPM explorés sur 2 jours concernaient des réactions de grade 2 et 3 contre 18% des TPM en une seule journée. On retrouvait également un taux plus important de réactions retardées explorées sur une seule journée : 50% des TPM en un jour concernaient des réactions survenues plus de 6 heures après l'exposition, contre 43% des TPM en 2 jours (Tableau 6). Les doses cibles utilisées sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 5 : caractéristiques des TPM			
	Population générale	TPMN	TPMP
Classe médicamenteuse	n=484	n=445	n=39
Pénicilline, n (%)	400 (82,6)	364 (82)	36 (92,3)
C3G, n (%)	70 (14,5)	68 (15,3)	2 (5,1)
C2G, n (%)	11 (2,3)	10 (2,2)	1 (2,6)
C1G, n (%)	3 (0,6)	3 (0,7)	0 (0)
Schéma de réintroduction	n=446	n=412	n=34
1 jour, n (%)	102 (22,9)	98 (23,8)	4 (11,8)
2 jours, n (%)	344 (77,1)	314 (76,2)	30 (88,2)

Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

Schéma	1 jour	2 jours
Ancienneté de la réaction, n (%)		
Moins de 5 ans	30 (33%)	118 (38%)
Plus de 5 ans	22 (25%)	123 (40%)
Dans l'enfance	38 (42%)	70 (22%)
Délai de survenue, n (%)		
< 1 heure	12 (21%)	78 (40%)
1 à 6 heures	16 (29%)	32 (17%)
> 6 heures	28 (50%)	83 (43%)
Grade de la réaction, n (%)		
1	64 (82%)	217 (69%)
2	7 (9%)	47 (15%)
3	7 (9%)	49 (16%)

Les données sont exprimées en effectif et pourcentage par rapport au total des données disponibles.

	DC (g)	Effectif n (%)
Pénicillines		
Ampicilline n=1	2	1 (100%)
Amoxicilline, n=88	1	3 (3,4%)
	2	47(53,4%)
	3	38 (43,2%)
Amoxicilline/acide clavulanique n= 291	1	4 (1,4%)
	2	284 (97,6%)
	3	3 (1%)
Cloxacilline n=1	2	1 (100%)
Oracilline	NC	
Pénicilline G	NC	
Céphalosporines		
Céfadroxil n=1	2	1 (100%)
Céfalexine n=1	2	1 (100%)
Céfazoline n=1	1,11	1 (100%)
Céfépime n=1	2	1 (100%)
Céfixime n=1	0,4	3 (100%)
Cefpodoxime n=1	0,4	10 (100%)
Ceftriaxone n=1	1	6 (100%)
Céfuroxime n=56	0,5	4 (7,1%)
	2	45 (80,4%)
	1	6 (10,7%)
	0,8	1 (1,8%)

DC : Dose cible; TPM : test de provocation médicamenteux ; NC : non connu

4.3.3. La tolérance du TPM

Trente-neuf patients ont eu un TPMP. Pour 27 d'entre eux la molécule incriminée était connue précisément et 20 TPM avaient été réalisés avec la molécule incriminée et 7 TPM pour la recherche d'une alternative thérapeutique.

4.3.3.1. Caractéristiques des réactions

La très grande majorité des réactions présentées au cours des TPM étaient non sévères : 81,1% de grade 1, 18,9% de grade 2. Il y a eu aucune réaction de grade 3 ou 4. Trois patients ont bénéficié d'une corticothérapie par voie systémique, 4 patients d'un aérosol de bêta-2-mimétique. Aucun patient n'a reçu d'antihistaminiques. Aucun décès, aucune hospitalisation ne fut rapportée à la suite des TPMP. Les délais de survenue des réactions d'HS étaient hétérogènes avec 24,2% des réactions survenant dans l'heure après administration d'une dose, 30,3% entre 1 et 6 heures et 45,5% plus de 6 heures après. Les délais n'étaient pas connus chez 6 patients (Tableau 8).

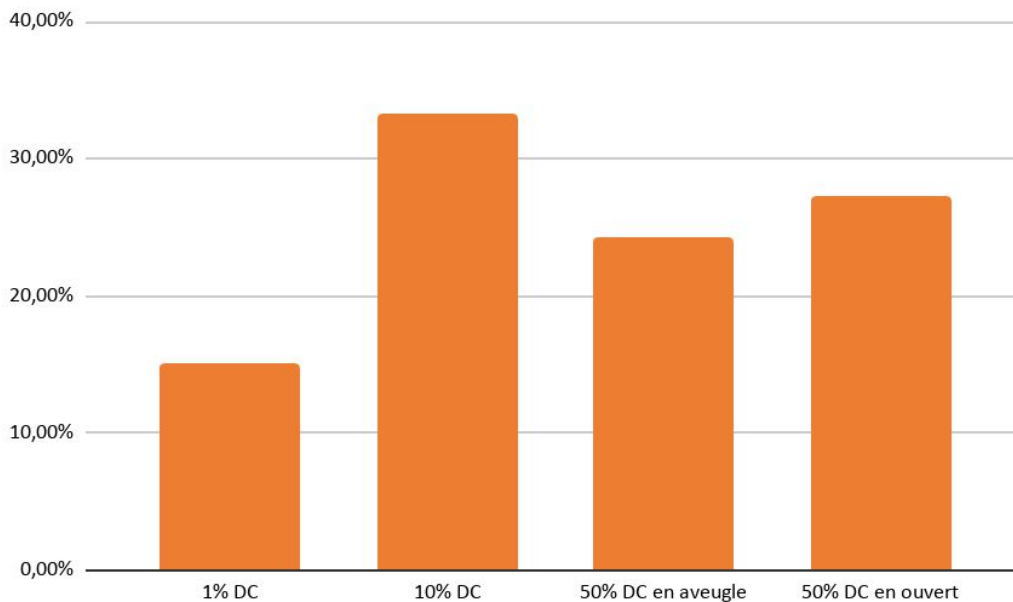
	n (%)
Grade des réactions	n=37
1	30 (81,1)
2	7 (18,9)
3	0 (0)
Délai de survenue	n=33
< 1h	8 (14,2)
1-6h	10 (30,3)
> 6h	15 (45,5)
Prise en charge	n=35
Adrénaline	0 (0)
Corticoïde	3 (85,7)
Antihistaminique	4 (11,4)
Hospitalisation	0 (0)

Les données sont exprimées en effectif et pourcentage.

4.3.3.2. Seuil réactogène :

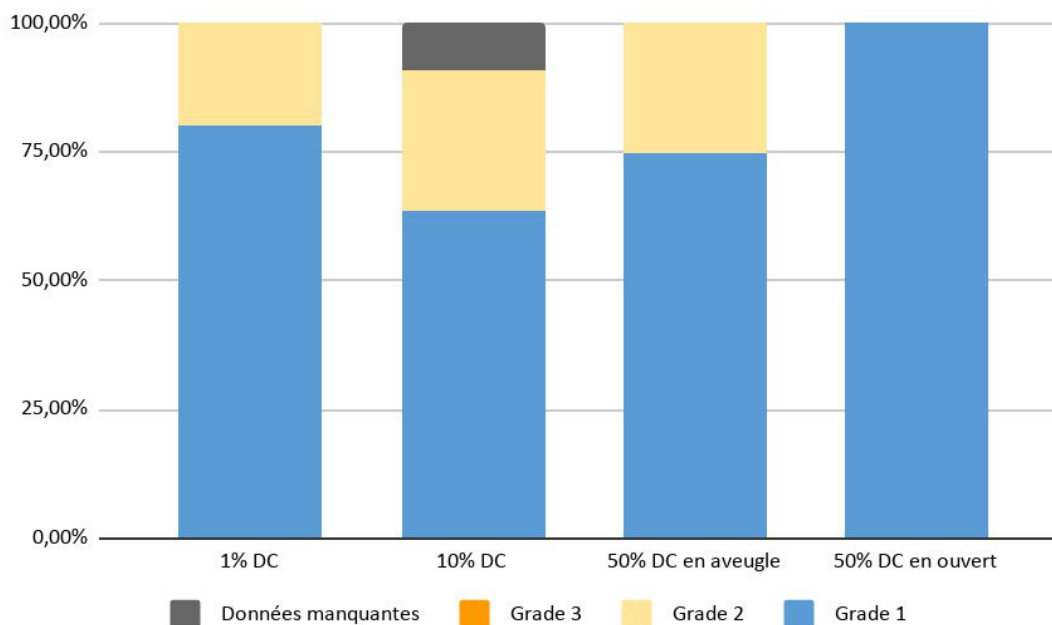
Sur les 39 TPMP, il y avait 6 patients pour lesquels le seuil réactogène n'était pas connu. Le seuil réactogène était très variable : 13,9% des patients à 1% de la DC , 30,6% des patients ont réagi à 10% de la DC cumulée, 22,2% des patients à 50% de la DC cumulé et 25% des patients à 100% de la DC cumulée (Figure 1). On obtient ainsi un seuil réactogène moyen de 29,24% de la DC avec 48,5% des patients réagissant avant 50% de la DC en aveugle et 51,5% après cette dose.

Figure 1: Seuil réactogène des TPMP



Quel que soit le seuil réactogène, les patients ont majoritairement présenté des réactions de grade 1 (Figure 2) : 80% des patients à 1% de la DC, 64% des patients à 10% de la DC, 75% des patients à 50% de la DC en aveugle et 100% des patients à 50% de la DC en ouvert.

Figure 2: Grade des réactions selon le seuil réactogène

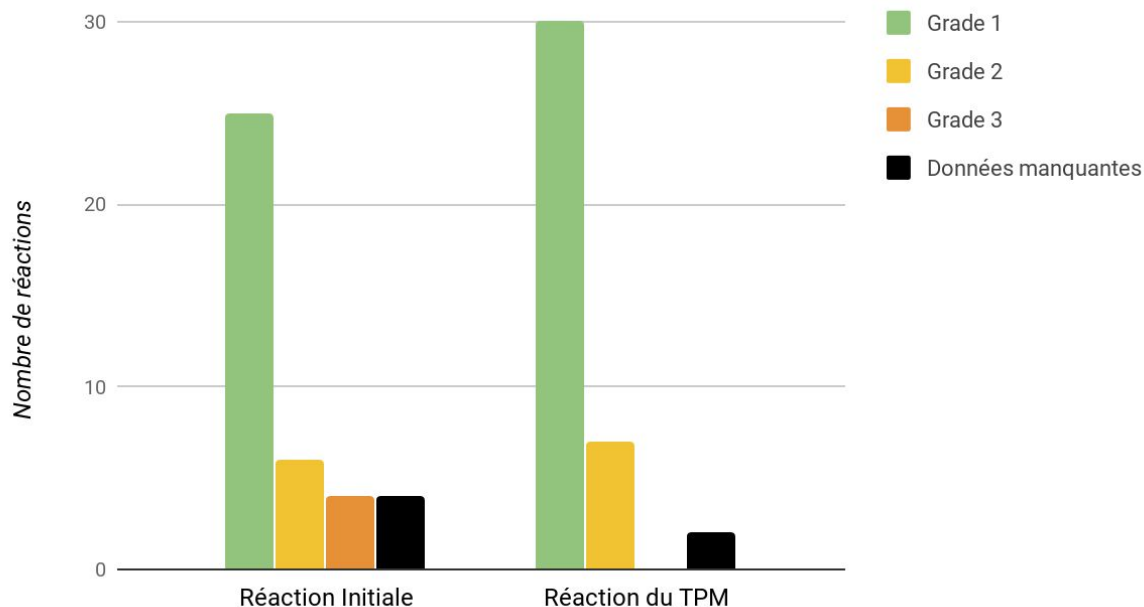


4.3.4. Réaction d'HS initiale versus réaction d'HS au cours du TPMP

Sur la sévérité :

Le profil de sévérité était globalement similaire avec 81,1% de réaction de grade 1, 18,9% de grade 2 pour les TPMP et 71,4% de grade 1, 17,1% de grade 2, et 11,5% de grade 3 pour les réactions initiales (RI). La majorité des patients (32/37 patients) avaient présenté une réaction moins sévère ou équivalente que la RI au cours du TPMP. Les 5 autres patients avaient présenté une RI de grade 1 et une réaction de grade 2 au cours du TPMP (figure 3).

Figure 3: Grade réaction initiale/réaction du TPM

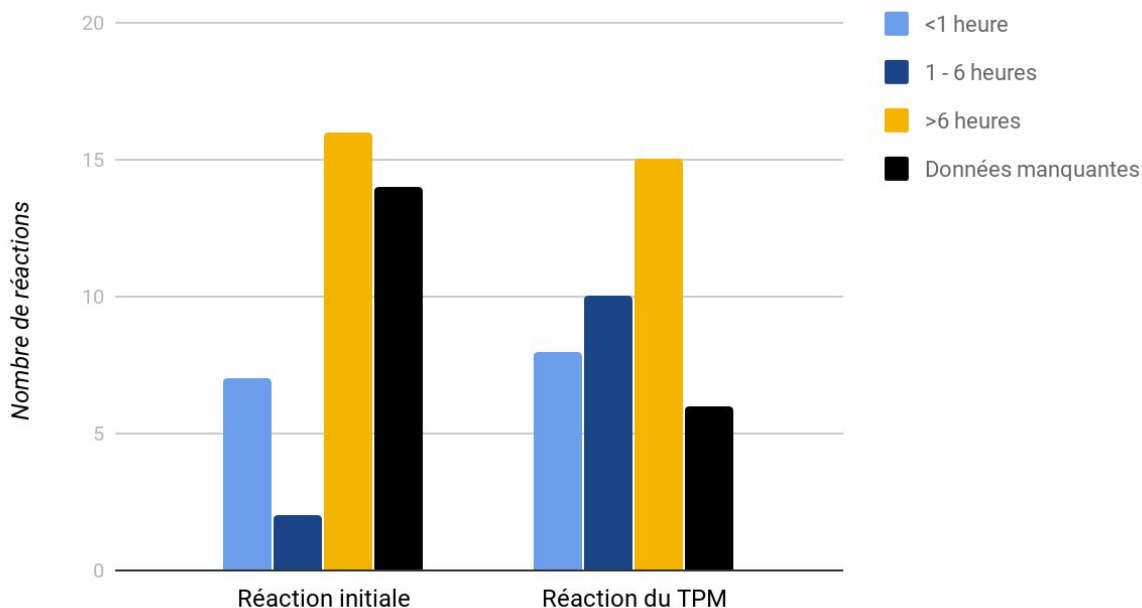


Sur le délai de survenue :

Les délais des réactions initiales de la population TPMP se répartissaient ainsi : 28% dans un délai inférieur à 1 heure, 8% entre 1 heure et 6 heures, 64% dans un délai supérieur à 6 heures. Pour les réactions aux TPM on retrouvait 24,2% inférieurs à 1 heure, 30,3% entre 1 heure et 6 heures, et 45,5% après 6 heures (figure 4).

Parmi les 22 TPMP dont les délais de la réaction initiale et celui du TPM étaient connus, un peu plus de la moitié (12/22 patients) réagissait dans les mêmes délais, 7 patients avaient réagi dans un délai plus court qu'initialement décrit et 3 patients dans un délai plus long.

Figure 4: Délai réaction initiale/réaction du TPM



4.4. Performance des tests cutanés

4.4.1. Performance des TC aux pénicillines

La valeur prédictive négative des TC aux pénicillines pour prédire l'absence d'hypersensibilité aux pénicillines a été évaluée à 90,71% [87.74 - 93.68].

La VPN a été évalué chez 366 patients ayant bénéficié d'un TPM à une pénicilline, classe thérapeutique incriminée dans la réaction d'hypersensibilité initiale. Parmi ces 366 patients dont les TC étaient négatifs, 34 ont réagi au cours du TPM.

Tableau 8 : VPN des TC		
	Valeur en %	Intervalle de confiance à 95%
VPN des TC Pénicillines	90,71	[87,74 - 93,68]
VPN des TC aux C3G	100	100
VPN des TC Ceftriaxone chez les allergiques aux pénicillines	93,94	[85,80 - 100]
VPN des TC pénicillines si réaction dans l'enfance	91,43	[86,07 - 96,78]
VPN des TC pénicillines si réaction de grade 1	90,98	[87,36 - 94,58]

VPN : valeur prédictive négative; TC : test cutané; C3G : céphalosporine de 3ème génération

4.4.2. Performance des TC aux C3G

Chez 20 patients ayant eu des TC négatifs à une C3G, un TP a été réalisé avec la molécule suspectée dans la réaction initiale. La VPN a été calculée dans cette population et était de 100%.

4.4.3. Performance des TC à la ceftriaxone chez les patients ayant une allergie prouvée aux pénicillines

La VPN des TC à la ceftriaxone chez des patients considérés allergiques à la pénicilline (défini comme TC ou TPM positifs à une pénicilline dans notre service) était de 93,94% (IC 95%, [85,80-100%]). Celle-ci a été évaluée chez 33 patients allergiques à la pénicilline ayant bénéficié d'un TPM à la ceftriaxone. Parmi ces 33 patients, 2 patients ont réagi au TPM à la ceftriaxone, malgré des TC négatifs. Le premier patient avait présenté une réaction de grade 2 survenant moins d'une heure après la première prise de 50% de la dose cible (en aveugle) au 2^{ème} jour. Il avait un TC positif pour l'amoxicilline/acide clavulanique. Le deuxième patient avait présenté une réaction de grade 1 survenant plus de 6 heures après 10% de la DC. Il avait eu un TPMP pour l'amoxicilline/acide clavulanique avec la survenue d'une réaction de

grade 1 survenant plus de 6 heures après. Ces 2 patients avaient présenté une RI de grade 1, plus de 6 heures après la prise d'amoxicilline/acide clavulanique.

4.4.4. Performance des TC aux pénicillines chez les patients ayant présenté une réaction dans l'enfance

La VPN des TC aux pénicillines chez les patients ayant présenté une réaction dans l'enfance était de 91,43% (IC 95%, [86,07 - 96,78]), évaluée chez 105 patients.

4.4.5. Performance des TC aux pénicillines chez les patients ayant présenté une réaction de grade 1

La VPN dans cette population était de 90,98% (IC 95%, [87,36 - 94,58]), évaluée sur 244 patients.

4.5. Comparaison des populations TPMP et TPMN

Antécédents

Aucune différence significative entre ces 2 populations n'a pu être démontrée sur l'ensemble des critères étudiés : age ($p=0,68$), sexe ($p=0,86$), tabac ($p=0,47$), antécédents d'atopie personnel ($p=0,51$), de rhinite et/ou conjonctivite ($p=0,53$), d'asthme ($p=0,25$), d'intolérance aux AINS ($p=0,65$), ni même pour la notion d'HS multiples aux bêta-lactamines ($p=0,055$).

Anamnèse

De même aucune différence n'a été mise en évidence pour la classe de bêta-lactamine incriminée ($p=0,50$) ni même pour la réalisation de tests cutanés à la molécule incriminée ($p=0,76$)

5. DISCUSSION :

Nos résultats ont montré que les TC aux pénicillines avaient une bonne valeur prédictive négative, évaluée à 90,71 % (IC 95% à [87.74 - 93.68]). Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs associés significativement à la survenue d'une HSI aux pénicillines lors du TPM. Les TC étaient plus souvent positifs lorsque l'histoire clinique était récente (15,6% versus 6% ($p=0,007$)) ou la réaction sévère (28,8% et 25,4% VS 6,6% ($p<0.001$)). La VPN des TC aux pénicillines était respectivement de 90,98% et 91,43% dans les cas de réaction de grade 1 et dans les cas de réactions survenues dans l'enfance. La tolérance des TPM était bonne avec la survenue d'une réaction de grade 1 dans 81,1% des cas. Le seuil réactogène moyen était de 29,24% de la DC.

5.1. La performance des TC aux pénicillines

La VPN globale des TC aux pénicillines évaluée dans notre étude est inférieure à celle retrouvée dans la littérature mesurée entre 97,9% et 99,2% (37,41). Plusieurs hypothèses peuvent être émises expliquant une VPN dans notre étude inférieure aux données de la littérature. Les concentrations maximales utilisées dans notre centre (Tableau 1) pour la réalisation des IDR est deux fois moins importantes à celles proposées par l'EAACI et utilisées dans les études (concentration maximale recommandée pour les TC à l'amoxicilline : 20 mg/mL contre seulement 10 mg/mL, (Tableau 9) (36). Il n'est donc pas possible de pouvoir comparer nos résultats, mais on pourrait supposer que nous ayons un nombre plus important de faux négatifs. Dans ces études, des TC aux déterminants majeurs et mineurs étaient également

réalisés, laissant supposer que leur réalisation puisse augmenter la VPN des TC aux pénicillines. Une étude rétrospective française a été réalisée auprès de 1099 patients suspects de présenter une hypersensibilité aux BL. La VPN a été calculée chez 527 patients avec des TC négatifs (sans utiliser les déterminants majeurs et mineurs du benzylpénicilline) et ayant bénéficié d'un TPM à la molécule incriminée (65). Elle était de 95,45%. Dans notre population, la VPN globale des TC aux pénicillines a été calculée chez les patients ayant une histoire d'hypersensibilité aux pénicillines pour lesquels la molécule incriminée n'était pas toujours connue. La VPN des TC aux pénicillines, évaluée à 99,2% dans l'étude de Bourke et al, a été calculée par rapport à un TPM à une pénicilline V, indépendamment qu'elle soit incriminée ou non (40).

Dans notre étude, environ 60% des patients avaient présenté une réaction d'hypersensibilité dans l'enfance ou il y a plus de 5 ans (61,4%). La proportion de TC positifs étaient significativement plus importantes chez les patients ayant présenté une réaction il y a moins de 5 ans (15,6% versus 6% ($p=0,007$)). La VPN des TC aux pénicillines était de 91,43% chez les patients ayant présenté une réaction dans l'enfance. Plusieurs études ont montré que jusqu'à 30% des patients présentant une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines et/ou aux céphalosporines pouvaient perdre leur sensibilité et avoir des TC négatifs en un an et plus de 60% en 5 ans (66) (67). Chez l'enfant, dont les réactions initiales sont plus récentes, la VPN semble en effet meilleure, évaluée à 98% (68). On a également montré que la proportion de TC positif était significativement plus importante quand les tests étaient réalisés moins de 5 ans après la réaction. Dans ce contexte, des études se sont intéressées à savoir si les tests cutanés devenaient positifs lorsqu'on les renouvelait chez des patients suspectés de présenter une hypersensibilité aux pénicillines. Deux études réalisées chez des patients avec une hypersensibilité suspectée aux pénicillines

avec un bilan allergologique négatif (TC et TPM) ont ainsi observé une re-sensibilisation (c'est-à-dire des TC qui se positivent) dans 2 à 15,9% des cas lors du contrôle des TC à un mois (66,67). Devant ce constat, en cas de forte suspicion d'hypersensibilité aux BL, le groupe d'experts de l'EAACI conseille de renouveler les TC à 4 semaines chez les patients ayant présenté une réaction immédiate sévère il y a plus de 6 mois (19). Au total, il est donc important de pouvoir réaliser le bilan allergologique dans l'année suivant la réaction, et c'est d'ailleurs ce que recommande la société allemande d'allergologie et immunologie dans ses guidelines publiées récemment (44).

Dans la littérature, le taux de TC positifs dans les cas de réaction d'HSI est très variable, pouvant aller de 0,8% (69) à 73,1% (70). Cette différence peut être expliquée par un biais de sélection. En effet, les patients ayant présenté des anaphylaxies sévères ont plus souvent des TC positifs que ceux ayant présenté une réaction urticarienne isolée. Dans notre population, la proportion de TC positifs était significativement plus importante quand la réaction initiale était sévère (27,0% VS 6,6% ($p < 0.001$)). A noter également que ce chiffre de 73,1% a été obtenu dans une population de patient ayant présenté des réactions sévères très récentes (médiane de 2 mois entre la réaction et les tests cutanés) contrairement à nous. De plus, il est possible que notre population de patients ayant présenté une réaction de grade 3 ait été surestimée en choisissant d'inclure dans ce groupe les patients rapportant la notion d'œdème de Quincke, terme pouvant aussi bien décrire des angioœdèmes du visage isolés et bénins que associés à un œdème des voies aériennes supérieures qui lui est potentiellement létale par asphyxie (71).

Tableau 9 : comparaison des concentrations maximales utilisées pour les IDR dans notre service et de celles recommandées par l'EAACI (19).

	Notre service	EAACI
Amoxicilline	10 mg/mL	20mg/mL*
Céfazoline	10 mg/mL	20 mg/mL
Céfépime	20 mg/mL	2 mg/mL**
Cefotaxime	5 mg/mL	20 mg/mL
Ceftriaxone	10 mg/mL	20 mg/mL
Cefuroxime	7,5 mg/mL	20 mg/mL
Pénicilline G	10 000 IU/mL	10 000 IU/mL

* Pour l'amoxicilline, 25 mg/mL est même évoqué comme non irritant.

** L'EAACI recommande 20 mg/mL pour toutes les céphalosporines à l'exception de la Céfépime.

5.2. La performance des TC aux C3G

Notre étude a mis en évidence une VPN de 100% pour les TC aux C3G. Ce résultat est à prendre avec précaution car a été calculé sur un petit effectif (n=20). Sauf erreur de notre part, même si de nombreuses études ont été réalisées sur les TC aux céphalosporines, leur VPN n'est pas bien connue (72). A noter que Yoon et al (73) ont évalué la VPN des TC aux céphalosporines, toutes générations confondues, à 99,7%. Cependant celle-ci a été réalisée chez des patients n'ayant pas présenté de réaction d'hypersensibilité aux céphalosporines auparavant. Par ailleurs les concentrations utilisées pour nos IDR avec les C3G sont également bien inférieures à celles recommandées par l'EAACI (Tableau 9) ce qui pourrait aussi laisser supposer des faux négatifs dans nos TC.

Réactions croisées :

Les estimations les plus récentes rapportaient entre 1 et 5% de réactions croisées entre les pénicillines et les céphalosporines. Nous avons retrouvé une valeur prédictive de 93,94% des TC à la ceftriaxone chez les patients ayant une allergie aux pénicillines (c'est-à-dire, TC positifs ou TPMP à au moins une pénicilline). Deux

patients avaient présenté une réaction d'hypersensibilité au cours du TPM malgré des TC négatifs à la ceftriaxone. Dans une étude prospective réalisée auprès de 252 patients ayant présenté une réaction d'HSI à une pénicilline, 2,7% des patients (7/252) avaient des TC positifs à une C3G (ceftriaxone, cefuroxime, et cefotaxime) et les 244 patients ayant des TC négatifs à la ceftriaxone et au cefuroxime ont bénéficié d'un TPM, tous négatifs (59). Dans cette étude, la dose cible était deux fois moins importante que la nôtre, pouvant être à l'origine de faux négatifs. Les auteurs concluent en évoquant la possibilité d'autoriser directement la réintroduction de céphalosporines à chaîne latérale différente chez les patients allergiques aux pénicillines dont les TC seraient négatifs. La notion de proscrire toutes les céphalosporines chez les patients allergiques aux pénicillines en raison d'une réactivité croisée potentielle ne semble plus adaptée. Les réactions croisées entre les pénicillines et les céphalosporines sont rares et lorsqu'elles sont présentes, elles sont très majoritairement dues à la similarité entre les chaînes latérales R1. Lorsqu'on étudie ces chaînes latérales, celles-ci sont totalement différentes entre les pénicillines et les céphalosporines de 3^{ème} génération. Elles présentent en revanche des similarités entre les pénicillines et les aminocéphalosporines (céphalexine, cefaclor et cefadroxil) (57,58) (Annexe 5, (11)).

Toutefois l'allergie au noyau bêta lactame bien que plus rare, existe (74). Par conséquent, et contrairement aux réserves anciennes, la majorité des personnes allergiques aux pénicillines peuvent avoir accès à des céphalosporines sélectionnées. Cependant, il ne faut pas sous-estimer la réactivité croisée car des réactions graves, peuvent survenir (survenue d'une réaction de grade 2 lors du TPM à la ceftriaxone dans notre étude). Il semble donc plus sûr d'autoriser une réintroduction progressive des céphalosporines avec des chaînes latérales

différentes. Ainsi, devant un nombre important de patients étiquetés allergiques aux pénicillines, le groupe de travail de l'EAACI s'est positionné en proposant un algorithme sur la prise en charge, en urgence, de ces patients qui n'ont pas pu bénéficier d'une expertise allergologique. Celui-ci se base sur une gradation de la réaction initiale, en les classant en trois groupes : HSR aux pénicillines/céphalosporines à haut risque, HSI aux pénicillines/céphalosporines à haut risque et HSI/HSR aux pénicillines/céphalosporines à faible risque (19). Chez les patients à haut risque ayant présenté une HSI aux pénicillines, lorsque l'utilisation d'un antibiotique est urgente et que la réaction initiale n'était pas sévère, les experts proposent l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} génération (ne partageant pas de chaînes latérales similaires avec les pénicillines, Annexe 5) sous surveillance médicale avec un protocole de réintroduction progressif (10% puis 100% de la dose maximale en une prise à une heure d'intervalle). Les auteurs proposent également l'utilisation des carbapénèmes et l'aztréonam selon le même schéma d'administration dans ce groupe de patients. En effet, ces deux classes de BL ne présentent aucune chaîne latérale similaire avec les pénicillines, et leur réaction croisée avec les pénicillines est évaluée à moins de 1% dans la littérature (11,70). Dans notre population, aucun des TC réalisé à l'impipénème ou à l'aztréonam n'était positif.

5.3. Le test de provocation médicamenteux

En cas de négativité des tests cutanés et biologiques, il est recommandé de réaliser un TPM, gold standard pour écarter formellement une hypersensibilité. Demoly et al. ont évalué la performance diagnostique d'un TPM aux BL, celle-ci est élevée avec une VPN de 94,91% (50). Une des principales limites de cette étude est qu'elle a été réalisée dans différents pays où les protocoles TPM n'étaient pas totalement

identiques. Il n'existe pas de consensus concernant les TPM. Les recommandations des sociétés savantes ont créé un cadre pour la réalisation des TPM (3,49), mais les protocoles varient considérablement d'un centre à l'autre, en termes de doses, d'intervalles de temps entre chaque incrémentation de dose, ce qui génère divers protocoles fondés sur des hypothèses.

Choix de la molécule introduite

Dans la mesure du possible, en fonction de la balance/bénéfice risque, la molécule incriminée a été réintroduite, selon les recommandations (19). Dans notre étude, 43% des patients ont pu bénéficier de TC et d'un TPM à la molécule incriminée, avec la survenue de 9,6% de réactions d'hypersensibilité au décours. Dans notre étude, la majorité des TPM étaient réalisés à l'amoxicilline ou amoxicilline/acide clavulanique (94,4%) lorsque la pénicilline incriminée n'était pas connue. Le TPM doit pouvoir répondre aux besoins du patient. Nous justifions donc ce choix par le fait que l'amoxicilline est l'antibiotique le plus prescrit en Europe (5), et s'assurer de son innocuité nous paraît être le plus utile pour les patients.

Lorsque les patients ont présenté une réaction sévère immédiate, il est alors recommandé de ne pas réintroduire la molécule incriminée (19). Concernant la recherche d'alternatives thérapeutiques parmi les BL, les experts préconisent la réalisation de TC prophylactiques avec la BL alternative puis en cas de négativité la réintroduction progressive en 2 doses sur 1 journée (10 puis 100% de la dose maximale prise en une fois). Il persiste deux grands domaines dans le TPM où le consensus n'a pas encore été établi : (i) la dose cible et l'intervalle d'administration des doses, et (ii) la durée du TPM : est ce que les patients ayant présenté une réaction non immédiate doivent bénéficier d'un TPM sur une durée prolongée ?

Dose cible

Il n'y a pas de DC précisément recommandée par l'EAACI (19) pour les TPM aux BL. Une étude réalisée auprès de plusieurs centres d'allergologie en Europe par l'EAACI a mis en exergue la disparité des pratiques concernant les TPM aux BL (74). Un principe est tout de même accepté par tous : « *il faut commencer par une faible dose, l'augmenter prudemment et l'arrêter dès l'apparition des premiers symptômes objectifs* » (49). Atteindre (ou se rapprocher) d'une dose quotidienne thérapeutique est souhaitable pendant le TPM et a fait l'objet d'un consensus international (3).

Dans notre étude, la DC la plus utilisée pour le TPM à l'amoxicilline/acide clavulanique était de 2 grammes (97,6% des patients) (2 prises à 2 heures d'intervalle de 1 gramme), ce qui approche la dose journalière thérapeutique classiquement prescrite de 3 grammes chez l'adulte et permet de délivrer une dose unique maximale suffisante de 1 gramme. L'étude de Solensky et al. (VPN des TC aux pénicillines évaluée à 97,9%) utilisait une dose cible de 250mg en une prise unique. Cette DC est bien inférieure aux doses thérapeutiques recommandées et il est admis que les TPM à faibles doses peuvent induire des faux négatifs (36). Le risque serait de sous-estimer le nombre de patients présentant une réelle hypersensibilité en induisant un nombre plus important de faux négatifs et de surcroît une surestimation de la VPN. A l'inverse, on pourrait supposer que nos DC soient trop élevées, et induiraient un plus grand nombre de faux positifs, mais les recommandations vont dans le sens d'atteindre une dose cible thérapeutique journalière (3,49).

Schéma de réintroduction

Comme nous pouvons le voir, également au sein de notre centre, les pratiques sont disparates concernant le schéma de réintroduction, et notamment si celui-ci doit être réalisé sur une ou deux journées ; (22,9% de TPM réalisés en 1 journée, 77,1% de TPM réalisés en 2 journées). Le choix du schéma en 1 ou 2 jours ne semblaient pas être influencé par le délai de la réaction index. En effet, seulement 43% des TPM sur 2 jours intéressaient des patients ayant présenté une réaction dans un délai supérieur à 6 heures. Selon la récente enquête européenne, les schémas de réintroduction sont façonnés selon : le délai d'apparition de la réaction initiale, la sévérité de la réaction et la population concernée (adulte versus enfant) (75).

A ce jour, l'EAACI propose dans les cas de réactions immédiates, un schéma de réintroduction sur une journée selon les paliers 10%, 40% puis 50% de la DC (chez les patients à haut risque, c'est-à-dire antécédent d'anaphylaxie, d'hypotension, d'œdème laryngé, de bronchospasme ou d'urticaire généralisé, il est recommandé de débiter à 1% de la DC), avec un intervalle de 30 à 60 minutes entre chaque dose (19). L'intervalle de 30 minutes entre chaque dose peut poser question quand on sait que l'anaphylaxie peut survenir jusqu'à 2 heures après l'administration. Chiriak et al. ont étudié la tolérance des TPM en une journée avec un suivi jusqu'à 48h après la fin du TPM (administrations toutes les 30 minutes : (0.01%)-0.1%-0.5%-1%-5%-10%-20%-50%-100% (ou 150%) de la dose thérapeutique journalière maximale) dans les cas de réactions immédiates et retardées non sévères aux BL chez l'adulte et l'enfant. Le délai entre la réaction d'index et le DPT variait entre un mois et 50 ans, avec une médiane de 13,5 mois. Plus de 50% des patients ont réagi pendant le TPM ou dans les 2 heures suivant la fin du TPM et 82.9% des TPMP ont provoqué des réactions cutanées bénignes (76).

Dans les cas des réactions retardées, se pose toujours la question de savoir si un TPM sur une journée est assez sensible pour mettre en évidence les HSR. Même l'EAACI ne se positionne pas vraiment sur le schéma du TPM dans ces cas-là. Il est tout de même admis qu'une réaction non immédiate peut être exclue si, après l'obtention de la dose thérapeutique, un intervalle de temps égal à celui de la réaction index s'est écoulé sans apparition de symptômes. Pour les patients ayant présenté une HSR non sévère, la plupart des auteurs de la dernière prise de position de l'EAACI proposent l'administration de 10% de la DC, et si celle-ci est tolérée, une dose complète 1 à 7 jours plus tard, selon l'intervalle de temps de la réaction index. Mais certains des auteurs suggèrent qu'un TPM prolongé augmenterait sa sensibilité et estiment qu'une exposition trop courte peut être responsable de TPM faussement négatif, justifiant la réalisation d'un TPM sur une durée de plusieurs jours (1 à 7 jours) (19). Cependant, il existe des éléments montrant qu'un TPM sur une journée pouvait provoquer des réactions jusqu'à 48 heures plus tard (76,77). Dans notre population, 66,7% des TPMP ont réagi après la prise de la DC complète, et l'ont fait plus de 6 heures après la prise. Ils avaient tous présenté des réactions de grade 1. Deux études réalisant un TPM sur une journée chez des patients ayant présenté des réactions non immédiates retrouvaient respectivement des VPN de 89,1% et 94,9% (78,79).

Le TPM n'a d'intérêt que si les praticiens prescrivent de nouveau la molécule réintroduite et que le patient accepte de la reprendre en vie réelle. Les TPM prolongées semblent apparaître comme plus rassurant pour les patients. Les études qui ont réalisé des TPM en un jour, la proportion de patients ayant repris la BL dans les conditions réelles allait de 22% (78) à 39% (79), alors que dans les études qui ont réalisé un TPM prolongé, cette proportion était plus élevée, allant de 52% (80) à 71%

(81). Néanmoins, un TPM prolongé aux antibiotiques présente des inconvénients tel que la résistance microbienne, l'apparition de nouvelles sensibilisations, et celui-ci reste chronophage.

Dose réactogène

Notre étude n'a pas mis en évidence un palier de dose pour lequel les patients réagissaient en majorité. En effet, la répartition des doses réactogènes était homogène (13,9%, 30,6%, 22,2% et 25% des patients réagissent respectivement à 1%, 10%, 50% de la DC en aveugle et 50% la DC en ouvert). Dans l'étude de Chiriac et al, dont l'objectif était de détecter les seuils réactogènes afin de suggérer des doses optimales pour chaque étape, les auteurs montraient que 64% des patients ayant présenté une anaphylaxie au cours du TPM ont réagi à une dose réactogène de 3,2% de la DC, soulevant bien l'importance de ces faibles doses dans les étapes du TPM (76). En utilisant la méthode de l'analyse de survie, les auteurs ont identifié plusieurs seuils réactogènes leur permettant de proposer les étapes suivantes : 5%-15%-30%-50% de la dose cible (administration toutes les 30 minutes), en suggérant de débiter à 0,01%-0,1% et 1% de la DC chez les patients avec antécédent de réaction anaphylactique. Devant ce type de schéma, la question que l'on pourrait se poser est la possibilité d'induire une tolérance. Dans la plupart des cas, les protocoles d'induction de tolérance débutent à des doses bien inférieures (1/1000 000, 1/10 000 de la dose cible) avec une progression beaucoup plus lente avec un nombre d'étapes plus importantes (82). Contrairement au protocole en 3 étapes (10%-40% et 50%) proposé par l'EAACI, celui-ci a l'avantage de proposer plusieurs étapes, d'autant plus quand on sait que les anaphylaxies surviennent pour des doses faibles (76). La réalisation d'un TPM avec un nombre réduit d'étapes

pourrait exposer au risque de manquer les doses réactogènes et d'exposer le patient à des doses plus élevées susceptibles d'induire des réactions plus importantes. Il est important de rappeler que le TPM est un outil diagnostique iatrogène pour lequel la fréquence et l'intensité des réactions doivent rester les plus faibles possibles.

Tolérance

Au cours des dernières décennies, des TPM avec la BL incriminée ont été réalisées sur des séries de plus de 100 patients chez l'enfant (83–85) et chez l'adulte (40,86,87), permettant d'améliorer considérablement nos connaissances sur l'utilité et la sécurité de cet outil diagnostique dans l'évaluation des allergies au BL. Aucune hospitalisation n'a été nécessaire au décours de nos TPM et plus de 80% des patients ont présenté une réaction de grade 1. Cependant, les populations bénéficiant des TPM sur une ou deux journées étaient sélectionnés selon l'appréciation de médecin, et n'était donc pas bien définie

5.4. Vers une modification de la prise en charge ?

Nos TPM en deux jours ont l'avantage pour le patient d'être bien tolérés, mais ceux-ci restent très chronophages. Chiriak et al. (76) ont confirmé la bonne tolérance des TPM sur une journée chez l'adulte ayant présenté une réaction immédiate ou retardée non sévère. Il nous semble donc envisageable de pouvoir proposer un TPO en un jour pour les patients avec une réaction immédiate ou retardée non sévère, tel que celui proposé par l'EAACI.

La VPN des TC est bonne mais les tests sont très souvent négatifs (6% de TC positifs chez les patients ayant présenté une réaction de grade 1 dans notre étude,

seulement 10% de TC positifs toutes réactions confondues). Depuis peu, de nouvelles données ont fait leur émergence sur les TPM « directs » sans la réalisation de TC au préalable dans une population dite à faible risque (88–91). Suite à la publication d'études réalisées chez l'enfant prouvant la sécurité de cette approche, la réalisation des TPM « directs » peut être proposée chez les enfants avec une réaction index à type d'HSR non grave à une BL (92). Cette approche est validée uniquement chez les enfants chez qui les éruptions sont le plus souvent liées aux infections virales (93). L'intégration des TPM « directs » dans les évaluations des allergies aux BL chez l'adulte aurait l'avantage d'augmenter la capacité de déceler les allergies dans le continuum des soins quand on sait que la disponibilité pour la réalisation des TC peut-être un facteur limitant pour le dépistage des allergies. Cependant il n'y a ni consensus sur la définition d'une population à faible risque, ni sur l'approche et le schéma des TPM « directs » (4). Une première étude randomisée comparant le schéma TC puis TPM à un TPM « direct » en 2 étapes a montré son efficacité avec un bon profil de tolérance des TPM « directs » chez les patients dits à faible risque (c'est-à-dire ayant uniquement présenté une réaction cutanée isolée bénigne). Cependant, le TPM « direct » a été réalisée avec une DC faible à 400 mg. Des études supplémentaires semblent donc nécessaires (91).

5.5. Force et faiblesse

Les limites de notre étude sont liées à son design rétrospectif ayant conduit à une perte de données. Les concentrations utilisées dans notre étude sont différentes de celles recommandées et utilisées dans les études, rendant donc la comparaison difficile. En revanche, nos TPM sont réalisés avec des doses cibles thérapeutiques aux plus proches des doses thérapeutiques journalières. En raison du design

rétrospectif, nous n'avons pas de données sur les réintroductions en vie réelle des médicaments réintroduits. En effet, certains auteurs suggèrent que les cofacteurs tels que la fièvre ou l'infection sont impliqués et nécessaires dans la réaction d'hypersensibilité (50).

6. CONCLUSION

Nous avons analysé rétrospectivement la performance de nos TC aux molécules commerciales. Leur VPN est satisfaisante à plus de 90%. Les TC aux pénicillines commerciales sont fiables mais les TC sont souvent globalement négatifs. Un TPM « direct », dont l'efficacité et la tolérance reste à prouver, pourrait se discuter dans les cas de réactions non sévères. Notre schéma de TPM est sûr pour le patient, mais reste très chronophage, alors que les études ont montré l'intérêt et la bonne tolérance d'un TPM en une fois, notamment dans les cas de réactions immédiates et retardées non sévères. Une standardisation des procédures est ainsi nécessaire, et des études complémentaires afin de garantir la sécurité de tels protocoles

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
2. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force: Allergy nomenclature. *Allergy*. 2008;56(9):813-24.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
4. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet J-C, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40-5.
5. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(suppl 6):vi13-23.
6. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*. 2016;71(9):1305-13.
7. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. 2019;393(10167):183-98.
8. Gadde J, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical Experience With Penicillin Skin Testing in a Large Inner-City STD Clinic. *JAMA*. 1993;270(20):8.
9. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):904-10.
10. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338-51.
11. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):72-81.e1.
12. Gell PGH, Coombs RRA. Clinical Aspects of Immunology. *Clin Asp Immunol*. 1963;
13. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):1172-3.
14. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1318-1328.e7.
15. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018;153(2):528-43.
16. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):629-41.
17. Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, Redegeld FA. Non-IgE mediated mast cell activation. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:33-43.

18. Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of Anaphylaxis Beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):73-82.
19. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J-C, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-15.
20. Pumphrey. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1144-50.
21. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Rivas MF, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
22. Torres MJ, Blanca M. The Complex Clinical Picture of β -Lactam Hypersensitivity: Penicillins, Cephalosporins, Monobactams, Carbapenems, and Clavams. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):805-20.
23. Gómez E, Ruano M, Somoza ML, Fernández J, Blanca-López N. Role of T cells in non-immediate drug allergy reactions: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):294-301.
24. Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol*. 2001;13(1):114-9.
25. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):61-76.
26. Bourrain J-L. Toxidermies. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2019;146(11):740-55.
27. Collet E, Bonniaud B. Les 7 toxidermies : présentation clinique. *Rev Fr Allergol*. 2016;56(3):109-11.
28. Lopez S, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Canto G, Torres MJ, Mayorga C, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):310-6.
29. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing Nonimmediate Reactions to Penicillins by in vivo Tests. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(2):169-74.
30. Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *Eur J Intern Med*. 2016;28:17-24.
31. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*. 1999;54(9):999-1003.
32. Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2000;40(4):494-9.
33. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, Bousquet PJ, Mura T, Molinari N, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):139-148.e2.
34. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45-51.
35. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
36. Solensky R, Jacobs J, Lester M, Lieberman P, McCafferty F, Nilsson T, et al. Penicillin Allergy Evaluation: A Prospective, Multicenter, Open-Label Evaluation of a Comprehensive Penicillin Skin Test Kit. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1876-1885.e3.

37. Aurich S, Schüürmann M, Simon J-C, Treudler R. Anaphylactic shock caused by intradermal testing with cefuroxime: Correspondence. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(6):668-70.
38. Taremi M, Artau A, Foolad F, Berlin S, White C, Jiang Y, et al. Safety, Efficacy, and Clinical Impact of Penicillin Skin Testing in Immunocompromised Cancer Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2185-2191.e1.
39. Torres J, Romano A, Mayorga C, Carmen M, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy.* 2001;56(9):850-6.
40. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):365-374.e1.
41. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* 2001;45(6):321-8.
42. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Gaeta F. Non-immediate Cutaneous Reactions to Beta-Lactams: Approach to Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):23.
43. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB, Skov PS, Dahl R, Bindslev-Jensen C. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):34.
44. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Allergol Sel.* 2020;4:11-43.
45. Salas M, Fernández-Santamaría R, Mayorga C, Barrionuevo E, Ariza A, Posadas T, et al. Use of the Basophil Activation Test May Reduce the Need for Drug Provocation in Amoxicillin-Clavulanic Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):1010-1018.e2.
46. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103-34.
47. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy.* 2007;62(12):1439-44.
48. Trautmann A, Seitz CS, Stoevesandt J, Kerstan A. Aminopenicillin-associated exanthem: lymphocyte transformation testing revisited. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(12):1531-8.
49. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58(9):854-63.
50. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy.* 2010;65(3):327-32.
51. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0263188.htm>
52. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg.* 2007;136(3):340-7.
53. Herbert ME, Brewster GS, Lanctot-Herbert M. Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins.

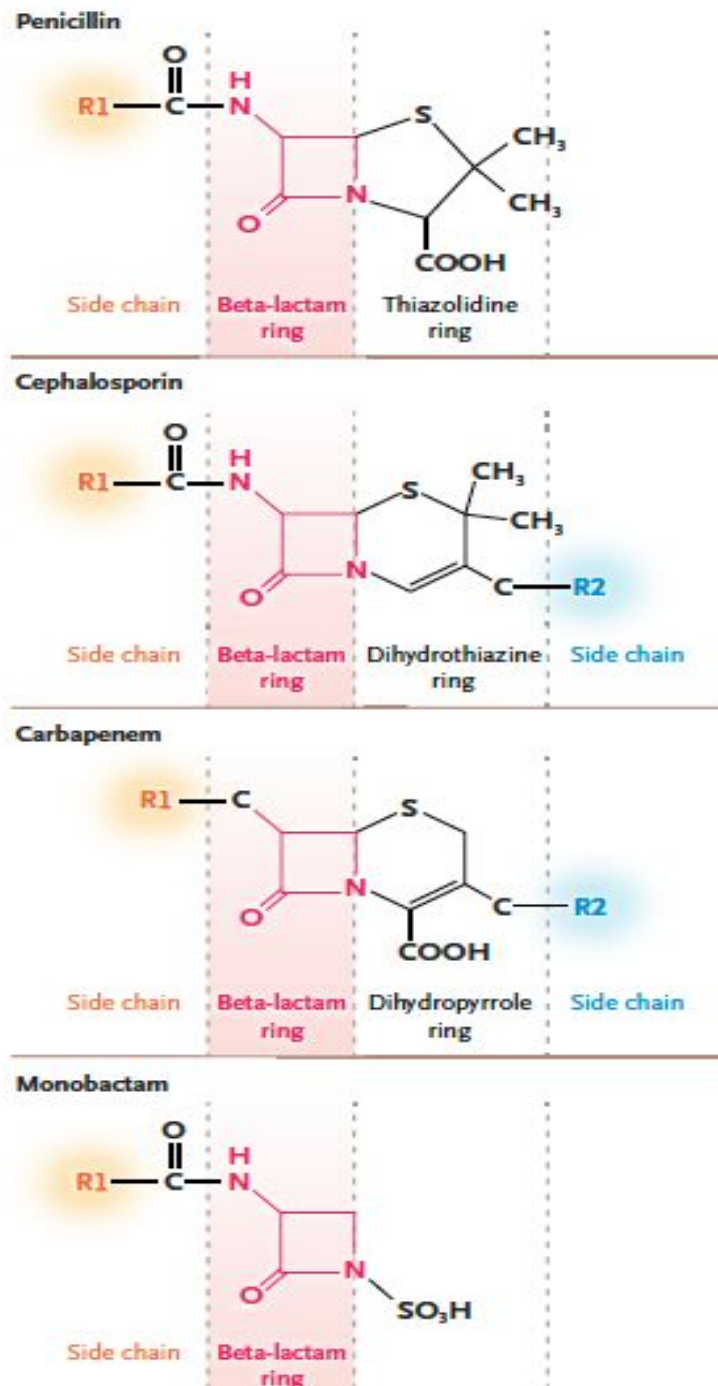
- West J Med. 2000;172(5):341.
54. Pedersen-Bjergaard J. Cephalothin in the Treatment of Penicillin Sensitive Patients. *Allergy*. 1967;22(3-4):299-306.
 55. Gueant J-L, Gueant-Rodriguez R-M, Viola M, Luigi Valluzzi R, Romano A. IgE-Mediated Hypersensitivity to Cephalosporins. *Curr Pharm Des*. 2006;12(26):3335-45.
 56. Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):643-62.
 57. 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*. 2019;7(8):2722-2738.e5.
 58. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas J-P, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1234-42.
 59. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Quaratino D, Gaeta F. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1662-72.
 60. Solensky R. Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(3):201-20.
 61. Macy EM, Contreras R. Healthcare Utilization and Serious Infection Prevalence Associated With Penicillin “Allergy” In Hospitalized Patients: A Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):AB153.
 62. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1148-53.
 63. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *The BMJ*. 2018;361.
 64. Ring J, Messmer K. Incidence and Severity of Anaphylactoid Reactions to Colloid Volume Substitutes. *The Lancet*. 1977;309(8009):466-9.
 65. Giamarchi D, Guilleminault L, Didier A. Valeur prédictive négative des tests cutanés aux betalactamines solubles commerciales. *Rev Fr Allergol*. 2020;60(4):343.
 66. 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 β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5):918-24.
 67. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69(6):806-9.
 68. Anterasian CM, Geng B. Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(4):305-10.
 69. Macy E, Ngor EW. Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):258-63.
 70. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to

- penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):972-6.
71. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 17 Quincke oedema (Angioedema): Marathon of eponyms. *Oral Dis*. avr 2011;17(3):342-4.
 72. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):685-691.e3.
 73. Yoon S-Y, Park SY, Kim S, Lee T, Lee YS, Kwon H-S, et al. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge. *Allergy*. 2013;68(7):938-44.
 74. A A, C M, Td F, N B, A M-S, D P-S, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. Vol. 25, *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 2015.
 75. Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher A, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. *Allergy*. 2019;74(6):1052-62.
 76. Chiriac A-M, Rerkpattanapipat T, Bousquet P-J, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2017;72(4):552-61.
 77. García Rodríguez R, Moreno Lozano L, Extremera Ortega A, Borja Segade J, Galindo Bonilla P, Gómez Torrijos E. Provocation Tests in Nonimmediate Hypersensitivity Reactions to β -Lactam Antibiotics in Children: Are Extended Challenges Needed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):265-9.
 78. Mill C, Primeau M-N, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033.
 79. Chiriac AM, Romano A, Ben Fadhel N, Gaeta F, Molinari N, Maggioletti M, et al. Follow-up of patients with negative drug provocation tests to betalactams. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2019;49(5):729-32.
 80. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(7):685-90.
 81. Tonson la Tour A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet J-C. Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated Patients After a Positive and a Negative Provocation Test. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1321-6.
 82. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66.
 83. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Bourgeois ML, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411-8.
 84. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-7.
 85. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Tmusic V, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr*

- Allergy Immunol. 2016;27(5):533-8.
86. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindselev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*. 2013;68(8):1057-64.
 87. Mawhirt SL, Fonacier LS, Calixte R, Davis-Lorton M, Aquino MR. Skin testing and drug challenge outcomes in antibiotic-allergic patients with immediate-type hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(1):73-9.
 88. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):669-75.
 89. Trubiano JA, Smibert O, Douglas A, Devchand M, Lambros B, Holmes NE, et al. The Safety and Efficacy of an Oral Penicillin Challenge Program in Cancer Patients: A Multicenter Pilot Study. *Open Forum Infect Dis* 2018
 90. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):813-5.
 91. Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2163-70.
 92. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61.
 93. Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):218-22.

8. ANNEXES

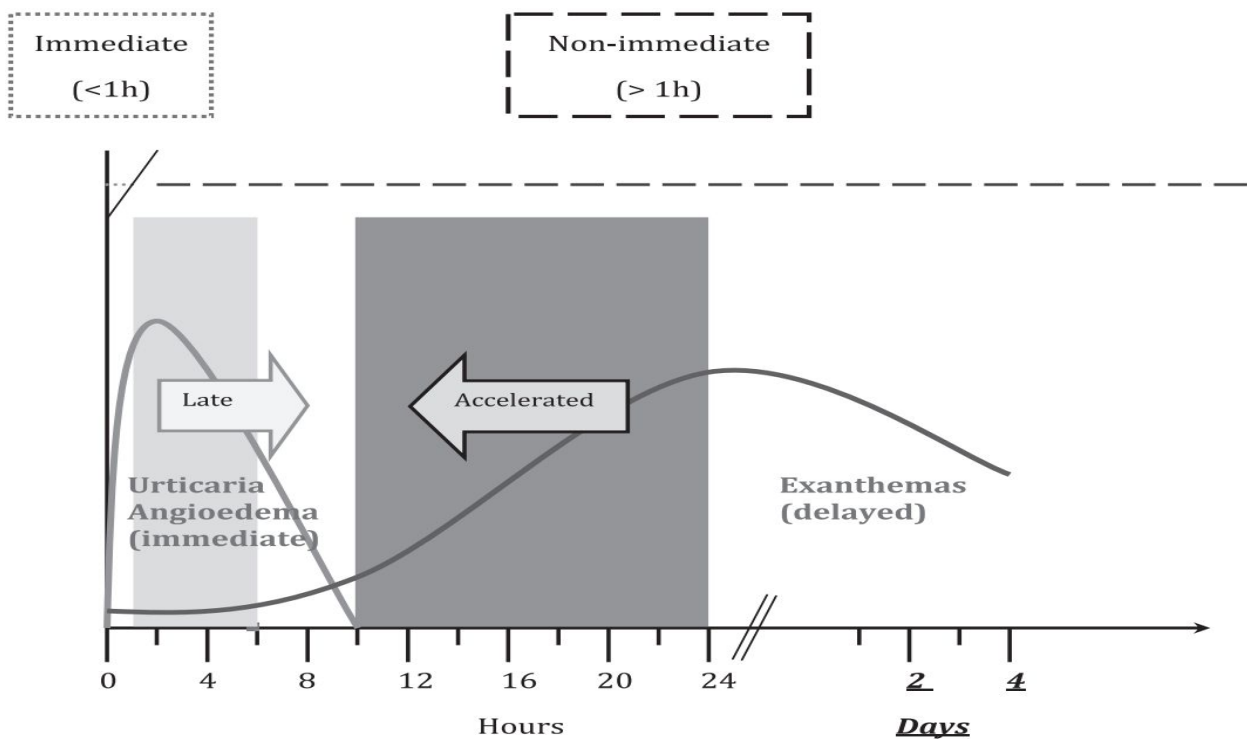
8.1. Annexe 1 Structure des bêta-lactamines. (10)



8.2. Annexe 2 Classification de Gell et Coombs révisée (3).

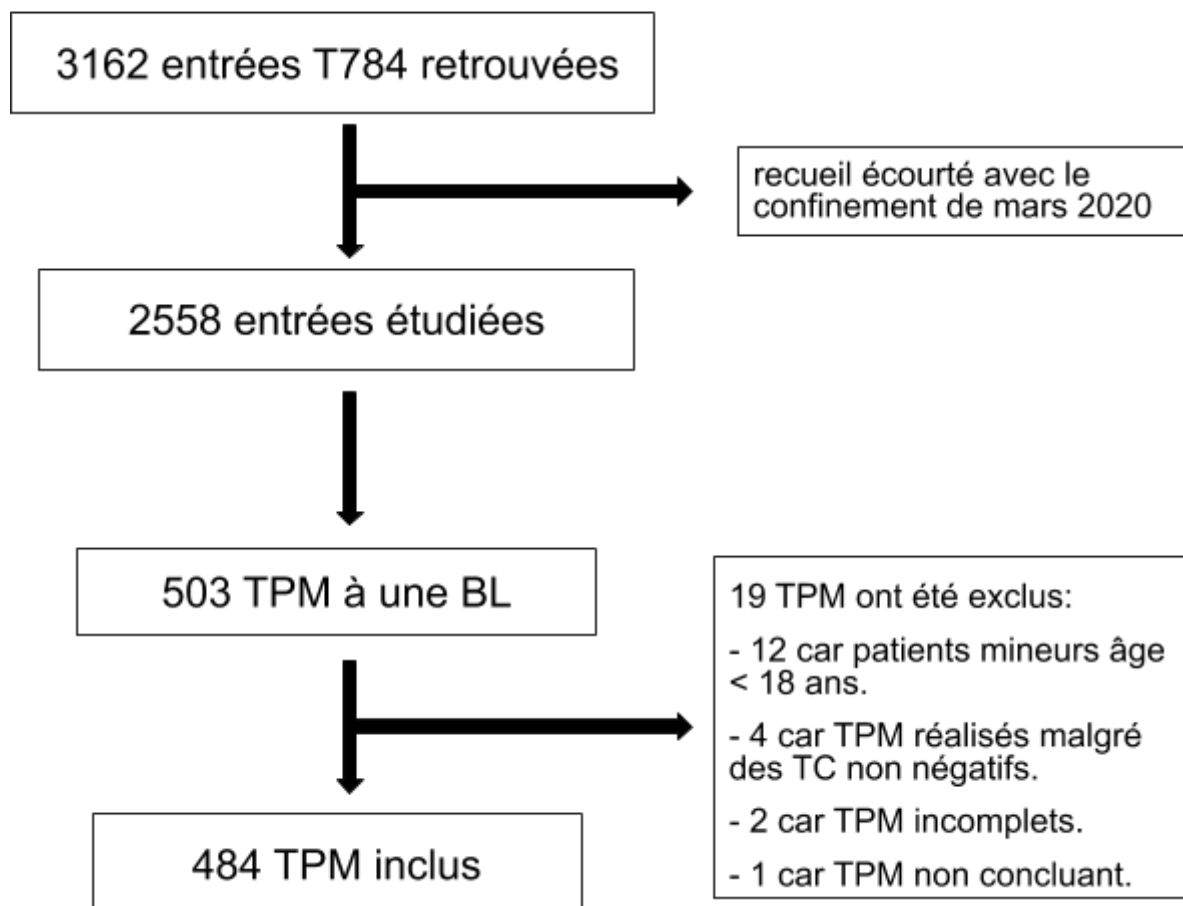
Type	Type of immune response	Pathophysiology	Clinical symptoms	Typical chronology of the reaction
I	IgE	Mast cell and basophil degranulation	Anaphylactic shock Angioedema Urticaria Bronchospasm	Within 1 to 6 h after the last intake of the drug
II	IgG and complement	IgG and complement-dependent cytotoxicity	Cytopenia	5–15 days after the start of the eliciting drug
III	IgM or IgG and complement or FcR	Deposition of immune complexes	Serum sickness Urticaria Vasculitis	7–8 days for serum sickness/urticaria 7–21 days after the start of the eliciting drug for vasculitis
IVa	Th1 (IFN- γ)	Monocytic inflammation	Eczema	1–21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Th2 (IL-4 and IL-5)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, DRESS	1 to several days after the start of the eliciting drug for MPE 2–6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Cytotoxic T cells (perforin, granzyme B, FasL)	Keratinocyte death mediated by CD4 or CD8	Maculopapular exanthema, SJS/TEN, pustular exanthema	1–2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4–28 days after the start of the eliciting drug for SJS/TEN
IVd	T cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophilic inflammation	Acute generalized exanthematous pustulosis	Typically 1–2 days after the start of the eliciting drug (but could be longer)

8.3. Annexe 3 : Chronologie des réactions d'hypersensibilités (3).



8.4. Annexe 4 : Population pré-analytique de l'étude.

Population de l'étude



AUTEUR : Nom : Bara

Prénom : Paul-Emile

Date de soutenance : 15/10/2020

Titre de la thèse : Efficacité des tests cutanés pour prédire l'absence d'allergie aux bêta-lactamines : une étude rétrospective monocentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : DES d'Allergologie

Mots-clés : allergie, bêta-lactamines, tests cutanés, valeur prédictive négative, test de provocation, pénicilline, allergie médicamenteuse

Résumé :

Introduction : Environ 10% des patients sont étiquetés allergiques aux bêta-lactamines (BL), constituant un enjeu de santé publique majeur. La stratégie diagnostique repose sur les tests cutanés puis la réalisation d'un test de provocation médicamenteux (TPM) en milieu hospitalier. Les pratiques sont hétérogènes selon les centres. Le but de l'étude était d'évaluer la valeur prédictive négative (VPN) des tests cutanés (TC) aux pénicillines commerciales.

Méthode : Dans une étude rétrospective, réalisée au CHU de Lille, les données de 484 TPM ont été collectées. Les TC étaient réalisés selon les concentrations utilisées dans le service. Chez 366 patients avec des TC négatifs, un TPM a été réalisé à une pénicilline, classe incriminée dans la réaction index. La VPN a été calculée dans cette population.

Résultats : La VPN des TC aux pénicillines était de 90,71% (IC 95%, [87.74 - 93.68]). Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs associées à la survenue d'une hypersensibilité aux pénicillines lors du TPM. La VPN des TC à la ceftriaxone chez les patients allergiques aux pénicillines était de 93,94% (IC 95%, [85,80-100%]). La proportion de TC positifs était significativement plus importante lorsque la réaction était récente ou sévère. Les réactions au cours du TPM étaient majoritairement de grade 1 (80%). Le seuil réactogène moyen était de 29,24% de la dose cible.

Conclusion : Les TC aux pénicillines commerciales ont une bonne efficacité pour prédire l'absence d'hypersensibilité aux pénicillines, mais elle semble inférieure à celle retrouvée dans la littérature. Nos résultats ne mettent pas en évidence de facteur prédictif d'un TPM positif.

Composition du Jury :

Présidente : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

**Assesseures : Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ
Madame la Professeure Myriam LABALETTE
Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE**

Directrice de thèse : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Co-directrice de thèse : Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE