

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence de l'allergie à la pénicilline chez les patients étiquetés
comme allergiques**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 17 décembre 2020
à 18 heures au Pôle Formation

Par Charles BUISSET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Asseseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Madame le Docteur Anita TILLY

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Christine DELEBARRE

Avertissement

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

Sigles

AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANOVA	<i>Analyse Of Variance</i>
AUC	Aire sous la courbe ROC
BL	Bêta-Lactamines
CD	Cluster de Différenciation
CIER	Comité Interne d’Ethique de la Recherche
CNIL	Commission nationale de l’informatique et des libertés
CXCL	Ligand Chimiokine
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EBV	Virus d’Epstein-Barr
EMP	Exanthème Maculopapuleux
ENDA	<i>European Network for Drug Allergy</i>
ET	Ecart-type
FasL	Ligand de Fas
FcR	Récepteur Fc
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GHICL	Groupement des Hôpitaux de l’Institut Catholique de Lille
HS	Hypersensibilité
HSI	Hypersensibilité Immédiate
HSM	Hypersensibilité Médicamenteuse
IC95	Intervalle de Confiance à 95%

IDR	Intradermoréaction
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
Méd	Médiane
Min-Max	Minimum-Maximum
Moy	Moyenne
MR	Méthodologie de Référence
NA	Non Applicable
NET	Nécrolyse Epidermique Toxique
NR	Non Retrouvé
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEAG	Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée
PT	Prick Test
Q1-Q3	Premier Quartile – Troisième Quartile
Réf.	Référence
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
Se	Sensibilité
SE	<i>Standard error</i>
SJS	Syndrome de Stevens-Johnson
Sp	Spécificité
TAB	Test d'Activation des Basophiles
TC	Test Cutané
Th	<i>T helper</i> : T auxiliaire
TP	Test de Provocation
TPO	Test de Provocation Orale

VPN Valeur prédictive négative

VS *Versus*

χ^2 Khi-2

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles.....	3
Sommaire	6
Résumé	8
Introduction.....	9
1. Epidémiologie et enjeux.....	9
2. Immunochimie	10
2.1 Structure des Bêta-lactamines.....	10
2.2 Réactivité chimique des pénicillines	11
3. Mécanismes de l'allergie médicamenteuse	13
4. Facteurs intervenant dans l'allergie à la pénicilline.....	18
5. Investigation d'une allergie à la pénicilline.....	19
6. Objectif	25
Matériel et méthode.....	26
1. Méthode.....	26
2. Technique de recueil des données.....	26
2.1 Population	26
2.2 Données personnelles collectées.....	27
2.3 Définir les critères de jugement	29
3. Analyse statistique.....	33
3.1 Réalisation de l'analyse statistique.....	33
3.2 Analyse descriptive des caractéristiques de la population.....	33
3.3 Analyse du critère principal	33
3.4 Analyse des critères secondaires	33
4. Ethique	35
4.1 Accord du Comité Interne d'Ethique de la Recherche (CIER).....	35
4.2 Accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).....	35
4.3 Information aux patients concernant l'utilisation de leurs données à des fins de recherche.....	35
Résultats :.....	36
1. Analyse descriptive.....	36
1.1 Description de la population	36

1.2	Objectif principal : prévalence de l'allergie à la pénicilline	37
2.	Facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline	40
3.	Efficacité diagnostique des tests cutanés.....	48
	Discussion	50
1.	Discussion sur les objectifs de l'étude	50
1.1	Objectif principal : Prévalence de l'allergie à la pénicilline.....	50
1.2	Objectif secondaire : Facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline	52
1.3	Objectif secondaire : VPN des tests cutanés.....	55
2.	Validité de l'étude	56
2.1	Forces de l'étude	56
2.2	Faiblesses de l'étude.....	58
	Conclusion.....	60
	Liste des tableaux.....	61
	Liste des figures	62
	Références	63
	Annexe	67
	Annexe 1 : Questionnaire ENDA (d'après [33])	67

Résumé

Introduction — La majorité des patients qui se déclarent allergiques à la pénicilline sont contre-indiqués aux Bêta-lactamines (BL) par extension et le diagnostic d'allergie est rarement porté avec certitude, menant à une résistance accrue aux antibiotiques et aux surcoûts des soins de santé. Nous avons étudié la prévalence de l'allergie à la pénicilline chez les patients étiquetés comme allergiques.

Matériels et Méthodes – Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients adressés, consécutivement entre Janvier 2015 et Décembre 2019 dans le service d'allergologie de l'Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, pour suspicion d'allergie à la pénicilline ont été recrutés. Nous avons inclus les patients ayant réalisé les tests cutanés (TC) et les tests de provocation (TP) si les TC étaient négatifs, après une réaction clinique d'allure allergique à la pénicilline. L'anamnèse, les antécédents médicaux, les résultats des TC et TP ont été collectés dans le dossier patient. L'allergie était confirmée lorsqu'un TC ou un TP était positif.

Résultats — Parmi les 407 patients inclus, une allergie a été diagnostiquée chez 50 patients, soit 12,3% (IC95% [9,3% ; 16,0%]). Parmi les 50 patients allergiques, 31 (62%) allergies étaient de type Ig-E médiée et 19 (38%) allergies étaient de type retardé. Le groupe d'étude était jeune (âge moyen « au moment des tests » : 27,8 ans). L'âge « au moment de la réaction » était le seul facteur prédictif de l'allergie retrouvé. L'augmentation d'un an de l'âge au moment de la réaction multipliait par 1,03 la probabilité d'une allergie à la pénicilline (IC95% [1,02 ; 1,05]). Ceci signifie qu'une augmentation de dix ans de l'âge au moment de la réaction multiplie par 1,36 la probabilité d'une allergie à la pénicilline (augmentation de 36%). La valeur prédictive négative des TC est très satisfaisante, 95,2% (IC95% [92,5% ; 97,1%]), encore meilleure pour la réaction immédiate au test de provocation: 97,1% (IC95% [94,8% ; 98,5%]).

Conclusion — Le diagnostic par excès des patients allergiques aux pénicillines et BL par extension, dans une population à prédominance jeune, suggère qu'une attention particulière doit être portée à l'identification de ces patients.

Introduction

1. Epidémiologie et enjeux

Les pénicillines sont des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (BL). Elles sont fréquemment utilisées dans de nombreuses pathologies, car anciennes, bien connues et peu onéreuses [1]. En ville, les BL, et plus particulièrement les pénicillines sont les antibiotiques les plus utilisés (62,5%) et les plus fréquemment responsables d'allergie [2,3]. D'après certains auteurs, près de 10% des patients ayant eu des pénicillines s'autodéclarent allergiques à la pénicilline [1,3–7].

Sur le plan pratique, par mesure de sécurité, lorsqu'un patient rapporte des antécédents de réaction à la pénicilline, les praticiens de ville contre-indiquent l'ensemble de la famille des BL par extension et le diagnostic d'allergie est rarement porté avec certitude. Une étude [8], réalisée en région Rhône-Alpes, a montré que les tests allergologiques sont demandés par 56 % des médecins généralistes interrogés. Malgré tout, plus de 80 % des malades ayant déclaré un accident d'allure allergique au médicament sont qualifiés d'emblée « allergiques » et contre-indiqués à la reprise du médicament sans exploration préalable.

Pourtant, seulement 5 à 20% des sujets « étiquetés » comme allergiques à la pénicilline seraient réellement allergique [3,6,7,9–16].

Cette surestimation des réactions d'hypersensibilité (HS) allergique aux BL est souvent liée à des réactions cutanées virales, une interaction entre l'agent infectieux et la pénicilline. Un exemple bien connu est le rash morbilliforme chez les patients infectés par EBV (Virus d'Epstein-Barr) traités par ampicilline. ***Cette surestimation***

expose au recours fréquent à des alternatives thérapeutiques pouvant être sources d'altération du microbiote, de dépenses plus coûteuses (notamment les hospitalisations) et d'effets indésirables graves [3,6,7,10,13,17].

En cas d'allergie avérée à un type de bêtalactame (exemple : pénicillines), la plupart des patients pourront tolérer d'autres antibiotiques appartenant à cette famille, notamment les céphalosporines [3].

Un diagnostic objectif de l'HS aux BL s'avère donc indispensable, d'une part, pour ne pas priver un patient d'une famille d'antibiotiques nécessaire et efficace en première intention dans certaines infections bactériennes, et d'autre part, pour ne pas passer à côté d'une authentique HS susceptible de mettre en jeu le pronostic vital lors de la réadministration du médicament suspect [6,7].

2. Immunochimie

2.1 Structure des Bêta-lactamines

Les BL partagent une structure commune qui comprend de façon constante un cycle bêtalactame (illustré en rouge sur la Figure 1) et, hormis les monobactames, un second cycle propre à chaque classe d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) [3,6,7].

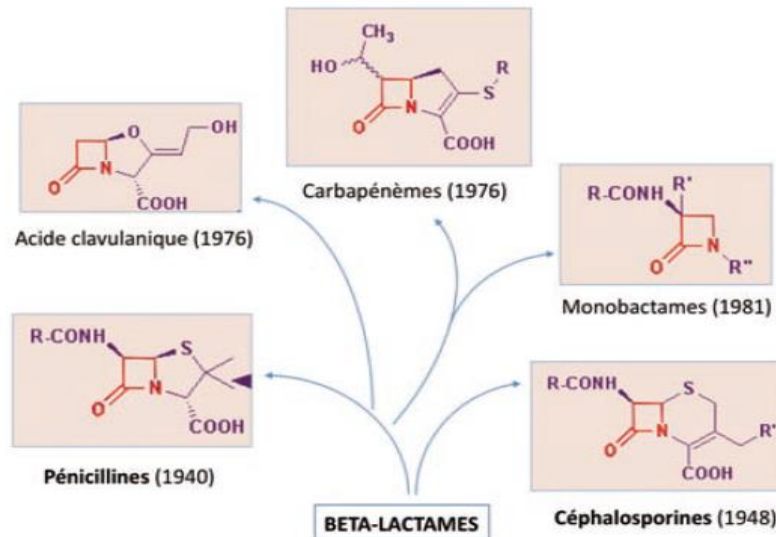


Figure 1: Structure moléculaire des classes d'antibiotiques à base d'anneau bêtalactame (d'après [6]).

Les molécules du groupe « pénicillines » comportent un noyau thiazolidine, représenté à la droite du cycle bêtalactame sur la Figure 1 (Pénicillines 1940).

Au sein d'une classe d'antibiotiques, les chaînes latérales (R, R' et R'' sur la Figure 1) permettent de distinguer les différentes molécules. Les pénicillines se différencient donc entre elles par la nature du substituant R [3,6,7]. La similitude des chaînes latérales entre différentes classes d'antibiotiques à base d'anneau bêtalactame, notamment entre les pénicillines et les céphalosporines, peut être source de réactions croisées, une des raisons pour laquelle on contre-indique les BL par extension devant toute suspicion d'allergie à une pénicilline [3].

2.2 Réactivité chimique des pénicillines

La pénicilline est trop petite pour être immunogène : elle nécessite l'intervention d'une protéine porteuse. Par conséquent, pour induire une réponse immune, les protéines plasmatiques ou tissulaires vont se diriger vers l'antibiotique métabolisé. Les

composants allergiques de la pénicilline sont dérivés de la structure de l'anneau bêtalactame ou d'une chaîne latérale [7,10].

Après l'administration de la pénicilline, l'anneau bêtalactame s'ouvre spontanément pour former plusieurs produits de dégradation. Parmi eux, on retrouve le polylysine « pénicilloyl », ce qui en fait le principal produit de dégradation immunogène, soit le déterminant antigénique majeur (95%) (Figure 2) [7,10,18].

Les autres molécules de pénicilline (5%) restent à l'état natif ou sont dégradées, par d'autres voies, en divers déterminants antigéniques mineurs principalement en « pénicilloate » et « pénilloate » (Figure 2) [7,10,18].

Les déterminants antigéniques mineurs, sont à l'origine de réactions médiées par les isotypes E des immunoglobulines (IgE) et seraient les principaux responsables d'accidents allergiques sévères et immédiats. Les déterminants majeurs, quant à eux, sont principalement responsables de réactions non immédiates accélérées [6].

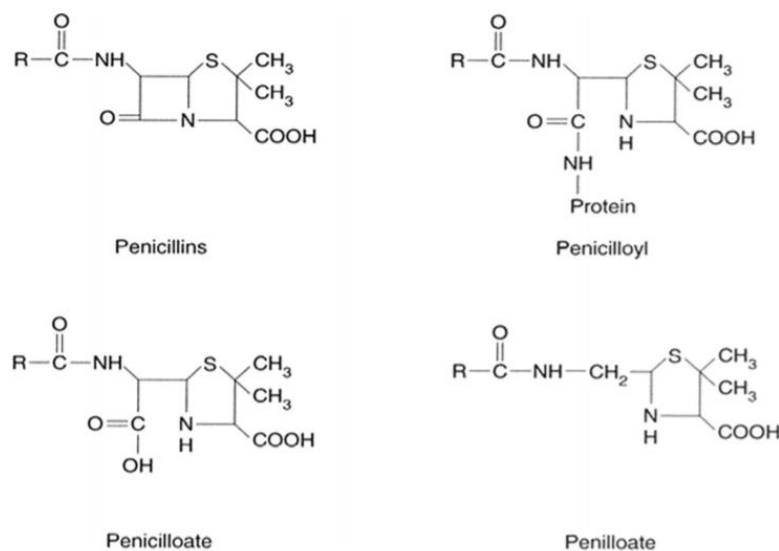


Figure 2: Structure moléculaire des produits de dégradation de la pénicilline (d'après[7]).

Certains patients ne réagissent pas à l'anneau de base mais plutôt à la chaîne latérale. La chaîne latérale des pénicillines a été reconnue plus tardivement comme un épitope dans l'allergie à la pénicilline. Elle est capable d'induire la production d'IgE reconnaissant la chaîne latérale de façon isolée ou la chaîne latérale et une partie du cycle adjacent, ou encore la chaîne latérale avec l'ensemble de la molécule. Ce mécanisme IgE-dépendant n'a cependant été mis en évidence que dans 14% des réactions immédiates chez l'adulte. Par contre, il est démontré que la chaîne latérale peut être reconnue par les lymphocytes T et induire une réponse immunologique d'HS retardée qui explique la majorité des réactions cliniques tardives chez l'adulte [10].

3. Mécanismes de l'allergie médicamenteuse

En 2003, la nomenclature de l'allergie proposée par l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) a été révisée pour une utilisation mondiale [19] et propose de parler :

- *d'hypersensibilité médicamenteuse* (HSM) pour définir toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie (effets indésirables), mais dont le mécanisme n'a pas encore été analysé,
- *d'allergie médicamenteuse* lorsqu'un mécanisme immunologique à médiation humorale ou cellulaire a été démontré (type I-IV selon Gell et Coombs),
- *d'hypersensibilité non allergique* dans le cas contraire (effets toxiques, effets pharmacologiques, histamino-libération non spécifique).

Gell et Coombs ont défini quatre types de réaction d'HS selon le mécanisme d'action et le temps de réponse. En ce qui concerne les allergies aux BL, les quatre types de réaction peuvent survenir. Ce sont, toutefois, les réactions d'hypersensibilité de type I et type IV qui sont les plus fréquentes [3]. Une classification initialement proposée par Levine, en 1966, a permis de distinguer trois groupes de réactions selon le temps de réponse: immédiates, accélérées et retardées [10].

De façon générale, l'allergie médicamenteuse est classifiée en « immédiat » et « non-immédiat ou retardé » en fonction du délai d'apparition au cours du traitement :

- **« immédiat » (délai < 1 heure) : la réaction survient dans l'heure qui suit l'administration du médicament.** L'HS immédiate (HSI) correspond au mécanisme immunologique de type I de la classification de Gell et Coombs. C'est le type le plus fréquent. Des anticorps circulants (immunoglobulines de type IgE spécifique) sont capables de se fixer sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles du sang circulant. Les symptômes allergiques apparaissent quand les IgE fixées à la surface des mastocytes et des basophiles réagissent avec l'allergène correspondant (les déterminants antigéniques mineurs et la chaîne latérale de la pénicilline, et à un moindre degré le déterminant majeur). Il en résulte la dégranulation de ces cellules qui libèrent dans la circulation des médiateurs bronchoactifs et vasoactifs. Ces médiateurs sont responsables de manifestations à type **d'urticaire, d'angioedème, de rhinite, de bronchospasme, d'hypotension et de choc anaphylactique.** Ces signes apparaissent de façon isolée ou associée. Leur sévérité est classiquement évaluée par l'échelle de Ring et Messmer (Tableau 1). La grande majorité des

décès par allergie médicamenteuse est liée au choc anaphylactique, qui est exceptionnel [3,10,20–25].

- « **non-immédiat ou retardé** » (délai > 1 heure) : **la réaction survient classiquement après 24 heures de traitement.** Elle correspond au mécanisme immunologique de type IV, médiée par les « lymphocytes T ». Les déterminants antigéniques impliqués sont essentiellement localisés sur la chaîne latérale des pénicillines et plus rarement sur le déterminant antigénique majeur. Dans la majorité des situations, elle se traduit par **une éruption maculopapuleuse morbilliforme**, d'évolution favorable en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement, et **le décours est habituellement bénin** [3,10,20–23,26]. Occasionnellement, des atteintes plus sévères peuvent survenir avec développement de fièvre, de lésions de type exanthème pustuleux aigu généralisé (PEAG) ou d'atteintes muco-cutanées plus sévères (syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)). Les atteintes systémiques sévères, de type DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) sont redoutées. Elles ont un délai plus long, pouvant être de plusieurs semaines mais ne sont que rarement provoquées par la prise d'antibiotique à base d'anneau bêtalactame [3,6,23].

Toutefois, la complexité de la pathophysiologie mène à des tableaux cliniques de type « immédiat » (urticaire, angioedème) pouvant survenir de façon plus retardée (entre 1 et 6 heures après l'administration du médicament) et des réactions cliniques de type « non-immédiat » (exanthème maculopapuleux) pouvant survenir rapidement (8 à 24

heures), réaction dénommées depuis 2014 « non-immédiate accélérée » (Figure 3) [10,23].

Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer : échelle de sévérité des réactions d'hypersensibilité immédiate (d'après[24,25])

Grade I	Signes cutané-muqueux : érythème généralisé, urticaire, angioedème.
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée. Symptômes quantifiables mais ne menaçant pas la vie : signes cutané-muqueux, hypotension, tachycardie, difficultés ventilatoires, toux, difficultés à gonfler les poumons.
Grade III	Atteinte mono- ou multiviscérale sévère. Symptômes menaçant la vie : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmies, bronchospasme
Grade IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

La Figure 3 résume la chronologie des allergies médicamenteuses.

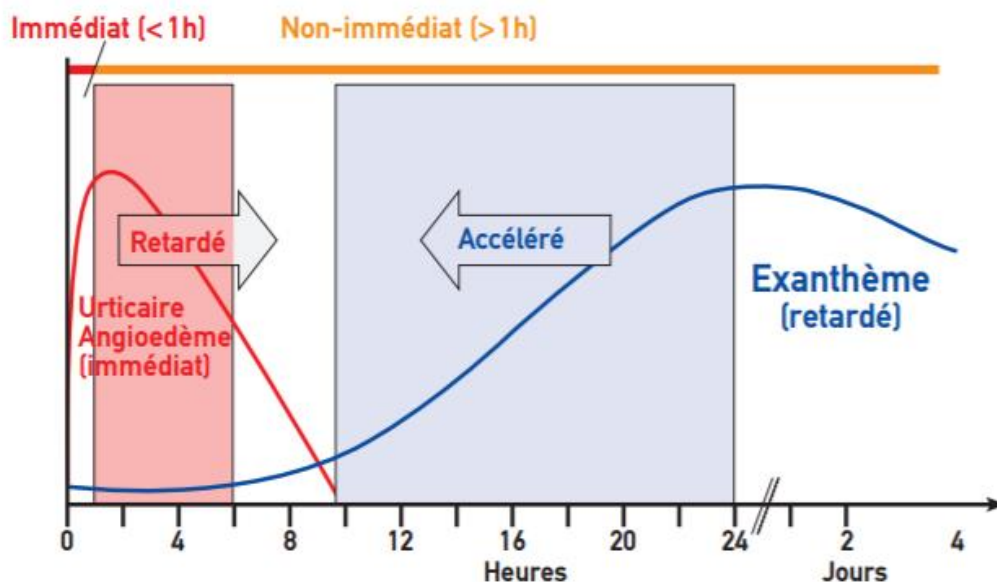


Figure 3 : Chronologie des allergies médicamenteuses (d'après [23])

Le tableau suivant résume le mécanisme des allergies médicamenteuses.

Tableau 2 : Récapitulatif des allergies médicamenteuses d'un point de vue mécanistique (d'après [23])

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Manifestations cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	Ig E	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique Œdème de Quincke Bronchospasme Angioedème Urticaire	1 à 6 heures après la dernière prise du médicament
II	Ig G et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie	5 à 15 jours après le début du traitement
III	Ig M ou Ig G et Complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique Urticaire Vascularite	7-8 jours pour la maladie sérique/ l'urticaire 7-21 jours après le début du traitement pour la vascularite
IV a	Cellules non cytotoxiques Th1 (IFN γ)	Inflammation monocytaire	Eczéma	1-21 jours après le début du traitement
IV b	Cellules non cytotoxiques Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthème maculopapuleux DRESS	1 à quelques jours après le début du traitement pour l'EMP 2 à 6 semaines après le début du traitement pour le DRESS
IV c	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Apoptose des kératinocytes médiée par les CD4 ou CD8	Exanthème maculopapuleux SJS/NET Exanthème pustuleux	1-2 jours après le début du traitement pour l'érythème pigmenté fixe 4-28 jours après le début du traitement pour SJS/NET
IV d	Cellules T (IL-8 / CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Typiquement 1 à 2 jours après le début du traitement (mais le délai peut être plus long)

Légende :

Ig(E, G ou M), immunoglobuline ; FcR, récepteur Fc ; Th(1 ou 2), T *helper* ; IFN, interféron ; IL, interleukine ; FasL, ligand de Fas ; CXCL, ligand chimiokine ; CD(4 ou 8), cluster de différenciation.

DRESS, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ; SJS, syndrome de Stevens-Johnson ; NET, nécrolyse épidermique toxique ; EMP, exanthème maculopapuleux.

4. Facteurs intervenant dans l'allergie à la pénicilline

Les facteurs prédictifs de l'allergie aux pénicillines sont peu connus et diversement appréciés.

Plusieurs auteurs montrent que le sexe féminin prédisposerait à l'HSM. Il est souvent décrit que les enfants sont moins souvent affectés que les adultes [27–29].

D'après Ponvert *et al.* [21], le sexe, l'âge, les antécédents de réactions à d'autres médicaments ne représentent pas des facteurs de risque significatifs de l'HS aux BL. Il n'existe pas de preuve claire démontrant un lien héréditaire pour ces réactions [3]. Le terrain atopique n'augmenterait pas le risque de réactions allergiques aux pénicillines [6,20,21]. L'origine ethnique n'affecterait pas l'incidence de survenue des réactions immunitaires secondaires aux BL [6,30].

La voie d'administration parentérale semble être prédisposante à la survenue de réactions d'HS plus sévères et plus fréquentes pour les BL [6].

La gravité des symptômes, le raccourcissement du délai entre le début du traitement et la réaction sont de bons arguments en faveur d'une HS immédiate IgE-dépendante (type I) [26].

Les AINS, en raison de réactions d'intolérance fréquentes à ces substances, avec des présentations cliniques souvent proches de celles observées lors de la prise de BL, et en raison de leur fréquente association, peuvent être des facteurs confondants [3]. Cependant, ils ne sont pas connus pour être des facteurs prédictifs d'allergie aux antibiotiques.

Il existe des facteurs qui peuvent aggraver l'évolution d'une anaphylaxie, comme par exemple la consommation d'alcool, l'effort physique, la prise d'analgésiques,

les infections ou le stress [31] mais, à ce jour, ils ne sont pas connus pour être des facteurs prédictifs d'allergie aux antibiotiques.

5. Investigation d'une allergie à la pénicilline

L'investigation d'une allergie à la pénicilline est comparable à celle des autres classes d'antibiotique appartenant à la famille des BL.

Elle repose avant tout sur l'histoire clinique convaincante des patients lors de leur réaction. L'allergie va être confirmée par la réalisation de tests cutanés (TC) : prick-tests (PT), intradermoréactions (IDR), patch-tests avec une équipe formée, en milieu hospitalier [3,26,32]. Un questionnaire standardisé (Annexe 1) a été élaboré par le groupe européen de recherche sur les allergies médicamenteuses ENDA (*European Network of Drug Allergy*). Il comprend des données cliniques sémiologiques et chronologiques de la réaction supposée allergique et les résultats de toutes les investigations allergologiques [33].

Les TC seront réalisés et interprétés en conformité avec les recommandations de l'EAACI [19,34–36].

Le PT consiste à appliquer une goutte de l'allergène (à différentes concentrations) en peau saine au niveau de l'avant-bras et d'effectuer une petite brèche épidermique à l'aiguille à cet emplacement. La quantité d'allergène introduite est par cette technique bien inférieure à celle des IDR qui, elle, atteint le derme vascularisé. Une lecture du test est réalisée à 20 minutes. Les notions de « positivité » et de « négativité » sont retenues par comparaison à des témoins réalisés en même temps. Le test est positif si le diamètre de la papule est supérieur à 3 mm par rapport au témoin négatif ou

supérieur à 50% du diamètre du témoin positif histamino-codéiné. ***Pour les réactions d'HSI, les PT sont recommandés dans un premier temps du fait de leur simplicité, de leur rapidité, du faible coût et de leur grande spécificité*** [3,10,19,34–37].

L'IDR consiste à injecter l'allergène à différentes concentrations très superficiellement sous la peau, au niveau du derme. Les dilutions sont réalisées en débutant de façon plus ou moins basse en fonction des risques encourus et en respectant des concentrations maximales pour éviter les faux-positifs lorsque l'on teste des médicaments. La positivité de l'IDR implique de comparer la papule secondaire à la papule initiale. L'IDR est positive s'il apparaît une papule de plus grand diamètre, de plus de 3 mm à la papule initiale. ***Les IDR sont capables de détecter aussi bien des réactions liées à une HSI que des réactions en rapport avec une HS retardée.*** Pour les HSI, les IDR apportent une meilleure sensibilité que les PT. La lecture du test sera réalisée à 20 minutes après leur application pour les réactions de type immédiat et une lecture à 48-72 heures voire 96 heures après leur application en cas de réaction retardée [3,10,19,34–37].

Les patch-tests sont effectués avec les allergènes sous la forme d'une poudre soluble diluée dans une goutte de sérum physiologique ou dans de la vaseline, appliquée pendant 48-72 heures sur la peau intacte et glabre, recouverte d'une rondelle de cellophane placée en paravertébral sous un support collant hypoallergisant. La lecture retardée, après 48 heures, des patch-tests ***pourra mettre en évidence une hypersensibilité allergique retardée***, dont les critères de positivité sont les mêmes que ceux de l'eczéma (érythème, œdème, prurit, lésions vésiculeuses).

Le praticien peut suivre une grille de lecture selon les critères ICDRG (*International Contact Dermatitis Research Group*). Une première lecture est réalisée à 48 heures puis une deuxième lecture à 72 heures ou 96 heures permettant de détecter des réactions plus tardives (Tableau 3) [3,10,34,36,38,39].

Tableau 3 : Score International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (d'après [39])

Score	Interprétation	Lésion élémentaire
NT	Non testé	Sert à coter un allergène manquant dans une série
-	Négatif	Absence de réaction
+ ?	Douteux	Érythème simple
+	Réaction positive faible	Érythème et œdème (infiltration, papule)
++	Réaction fortement positive	Érythème, œdème et vésicules bien visibles
+++	Réaction violemment positive	Érythème, œdème et vésicules coalescentes ou bulles
IR	Réaction d'irritation	Œdème absent, aspect fripé, papules, pustules, hypopion, vésicules, pétéchies, nécrose

Pour les HSI, les TC à lecture immédiate (PT et IDR) ont fait la preuve de leur sensibilité, de leur spécificité et de leur valeur prédictive pour les BL, tant chez les adultes que chez les enfants [26,32,40].

Solenski *et al.* [41] ont démontré une très haute valeur prédictive négative (VPN) pour un Kit de TC à la pénicilline qui contient trois catégories de déterminants allergéniques de la pénicilline, validé par la *Food and Drug Administration* (FDA) (le déterminant majeur (pénicilloyl polylysine), un mélange de déterminants mineurs (pénicilline G, pénicilline, pénilloate), et l'amoxicilline). Des TC à lecture immédiate ont été effectués

(PT puis IDR) pour chaque allergène avec pour résultat une VPN à 97,9% (IC95% [95,8-99,1] , $p < 0,0001$).

Les TC à lecture « non-immédiate » (IDR, patch-tests) ont une sensibilité et spécificité imparfaite mais ont un intérêt réel pour le diagnostic des réactions d'HS retardée aux BL. Seule leur valeur prédictive positive est intéressante pour alerter sur une réintroduction éventuelle à risque. Les patch-tests, qui ont une sensibilité très inférieure à 70 %, sont moins sensibles que les IDR à lecture retardée mais plus spécifiques [10,32,42,43].

Dans certaines situations, les TC peuvent être ininterprétables. En effet, ils peuvent être faussement négatifs s'ils sont réalisés trop tôt après la survenue de la réaction. **Il est recommandé d'attendre au moins six semaines pour réaliser les investigations.** Par ailleurs, certains médicaments diminuent la sensibilité des tests. Ceux-ci comprennent notamment les antihistaminiques (utilisation dans les 72 heures) et les corticostéroïdes, mais aussi les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques [3,6,10,23,32].

Selon une étude récente [44], ces tests peuvent être réalisés chez les patients immunodéprimés, chez qui il y a un risque d'infections, avec une sécurité garantie.

Les tests biologiques disponibles actuellement sont peu nombreux et peu fiables [20,26]. Les test d'activation des basophiles (TAB) semblent prometteurs. Cependant, peu d'études, et avec un nombre limité de patients, ont été publiées [45].

Lorsque les TC sont négatifs, **le test de réintroduction médicamenteuse (« test de provocation » (TP)) est le gold standard** [23,46]. Cet examen est le plus fiable pour lever le diagnostic d'allergie médicamenteuse.

Le TP est l'administration contrôlée d'un médicament afin de confirmer ou exclure une réaction d'HSM. Le TP peut être sous forme orale (TPO) ou injectable en fonction de la molécule incriminée et de sa forme galénique. En raison de ses risques inhérents, il doit être réalisé sous haute surveillance, après évaluation individuelle des risques et des avantages et donc uniquement dans certains centres spécialisés associés à un secteur de soins intensifs ou de réanimation. [6,32,37,47–49].

Les TP sont contre-indiqués dans les réactions incontrôlables et/ ou sévères, mettant en jeu le pronostic vital : les réactions cutanées sévères (SJS, NET, DRESS, PEAG, vascularite), réactions systémiques (syndrome DRESS), atteintes d'organes internes, réactions hématologiques. L'anaphylaxie peut être testée, après une analyse du rapport risques/bénéfices [23].

Malgré les recommandations des sociétés savantes, les protocoles de réintroduction du médicament peuvent varier considérablement d'un centre à l'autre en termes d'étapes, de doses et d'intervalles de temps entre chaque dose, générant divers protocoles fondés sur des hypothèses (le dosage empirique, préoccupations en matière de sécurité et sur les aspects pratiques, notamment un doublement de la réintroduction si l'histoire est ancienne) [46,48].

La Figure suivante résume le bilan allergologique médicamenteux.

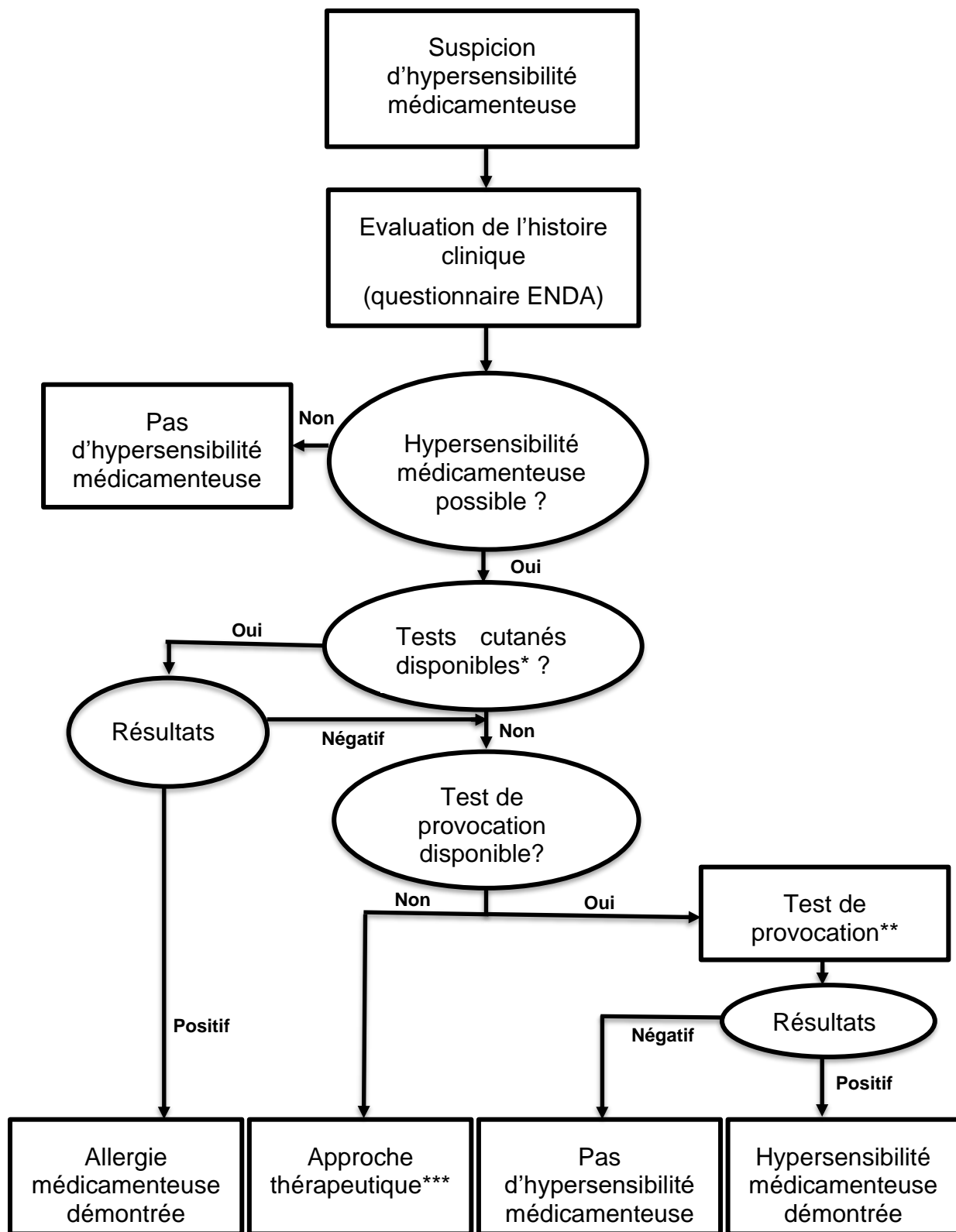


Figure 4 : Synthèse du bilan allergologique médicamenteux (d'après [23])

Légende :

* Les tests biologiques disponibles à l'heure actuelle dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse ont une faible sensibilité.

** En l'absence de contre-indication.

*** Si aucune alternative n'est possible (curares, agents chimiothérapeutiques), la réadministration du médicament est autorisée sous stricte surveillance, en prenant en compte soit une prémédication soit une désensibilisation.

6. Objectif

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la prévalence de l'allergie à la pénicilline chez les patients « étiquetés » comme allergiques, dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, entre 2015 et 2019.

Les objectifs secondaires sont :

1. Identifier les facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline
2. Evaluer la VPN des TC grâce à la réalisation des TP.

Matériel et méthode

1. Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective réalisée entre Janvier 2015 et Décembre 2019 dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille appartenant au Groupement des Hôpitaux Catholiques de Lille (GHICL).

2. Technique de recueil des données

2.1 Population

Mode de recrutement des patients

Tous les patients (enfants et adultes) convoqués dans le service d'allergologie pour réaliser un bilan d'allergologie à la pénicilline ont été recrutés. La recherche de patients a été réalisée dans les agendas annuels du service.

Critères d'inclusion

Patients adressés dans le service d'allergologie pour la réalisation des TC :

- « étiquetés » comme allergiques à la pénicilline avec une histoire clinique pertinente (la chronologie et la réaction clinique permettent d'en déduire la suspicion d'une HSI ou d'une HS non-immédiate) à la suite de l'exposition à un antibiotique de la famille des pénicillines.

- « étiquetés » comme allergiques à la pénicilline avec une histoire clinique non pertinente (l'interrogatoire est peu précis) à la suite de l'exposition à un antibiotique de la famille des pénicillines.

Critères d'exclusion

- Pas d'histoire clinique à la pénicilline : patients n'ayant pas de réaction clinique à la suite de l'exposition à la pénicilline ; patients ayant une réaction clinique à la suite de l'exposition à un antibiotique ne faisant pas partie de la famille des pénicillines ; découverte fortuite d'une allergie à la pénicilline (pas d'histoire clinique et TC positif).
- Patients n'ayant pas réalisé de TC dans le service d'allergologie : patients réexposés à la pénicilline sans réaction clinique ; les femmes enceintes ou allaitantes ; patients suspectés de toxidermie grave ; la consommation d'antihistaminiques, de corticoïdes, de bêtabloquants ou d'antidépresseurs tricycliques avec activité antihistaminique dans les 5 jours qui précèdent les TC, une infection en cours lors de la réalisation des tests.
- Incertitude diagnostique : les TC sont négatifs mais le TP n'a pas été réalisé.

2.2 Données personnelles collectées

Méthode de recueil de données

Après identification des patients éligibles à l'étude à l'aide de l'agenda interne du service, les données strictement nécessaires à l'étude ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients inclus recherchés informatiquement sur le réseau informatisé de santé du GHICL. Le mode de recueil a été électronique sur le logiciel

tableur Microsoft EXCEL. La base de données a été pseudonymisée. Si une donnée était totalement inconnue, on remplissait le champ du logiciel de saisie par « NR » signifiant « non renseigné ». Si la donnée était non applicable, on remplissait le champ de saisie par « NA ».

Catégories d'informations recueillies dans le dossier médical :

- Le sexe du patient,
- L'âge d'apparition de la réaction clinique. Les patients ayant décrit la réaction clinique durant l'enfance mais n'ayant pas connaissance de l'âge de la réaction étaient codés « enfance globale » (moins de 18 ans),
- L'âge du patient lors de la réalisation des tests : TC et TP (ce dernier l'emportant si différent),
- Allergies médicamenteuses connues,
- Antécédent familial d'allergie à la pénicilline,
- Atopie familiale, rhinite allergique, asthme, eczéma, urticaire chronique
- La symptomatologie à la réaction initiale : urticaire, rash non urticarien, angioedème, crise d'asthme / bronchospasme, œdème de Quincke, choc anaphylactique, signes digestifs (nausée, vomissement, diarrhée),
- Grade de sévérité clinique selon la classification de Ring et Messmer. Les signes cliniques ont été répartis en 4 stades selon la classification de Ring et Messmer lorsque l'histoire clinique faisait suspecter une HSI de type IgE médiée,
- La chronologie des symptômes : délai d'apparition après la première prise (< 1 heure ; 1-24 heures ; > 24 heures),
- Présence de cofacteurs : prise d'AINS, alcool, stress, asthénie, effort physique et syndrome infectieux,

- Tests allergologiques réalisés pour chaque patient :
 1. résultats des PT et des IDR et leurs concentrations :

dilution 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} pour les IDR ; dilution 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} et « pur » pour les PT. Les dilutions à 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} ont été regroupées dans la catégorie « 10^{-3} » pour simplifier le recueil des données. Pour notre base de données, la dilution la plus élevée est retenue
 2. résultats du patch-test : positif ou négatif
 3. résultats du test de réintroduction et dose réactionnelle ($1/100^e$; $1/10^e$; $1/8^e$; $1/4^e$; $1/2^e$ de la dose journalière). Le test de réintroduction de la molécule peut être sous forme de TPO ou injectable en fonction de la molécule incriminée et sa forme galénique.

2.3 Définir les critères de jugement

Critère de jugement principal

Dans notre étude, la prévalence de l'allergie à la pénicilline regroupe les HSI et HS retardées. L'allergie à la pénicilline a été déterminée à l'aide du bilan allergologique. Ce bilan a été constitué de plusieurs éléments qui permettent de poser un diagnostic d'allergie réelle ou non (histoire clinique du patient ; PT et IDR à lecture immédiate ; IDR et patch-test à lecture retardée ; TP). Sur la période de l'étude, la manière d'évaluer l'allergie à la pénicilline n'a pas évolué.

L'allergie à la pénicilline a été confirmée par :

- une histoire clinique et par la positivité de l'un des TC (PT et/ou IDR et / ou patch test)

ou

- un TP positif.

Histoire clinique

Le patient décrit une réaction clinique à la suite d'une exposition à un antibiotique de la famille des pénicillines. Si la description de la réaction clinique n'était pas précisée ou insuffisamment informée alors la donnée était ajoutée dans la catégorie des valeurs manquantes.

Tests cutanés

Les TC réalisés dans le service étaient des PT dilués et purs, des IDR dilués et des patch-tests pour les pénicillines suivantes : A (Aminopénicillines), G (benzylpénicilline), M (oxacilline) et V (Oracilline).

- PT : Les réactifs étaient introduits à des dilutions successives, en commençant par la dilution 10^{-3} . S'il n'y avait pas de réactivité, le test était renouvelé, à concentrations croissantes, soit les dilutions suivantes : 10^{-2} , 10^{-1} , voire jusqu'à la concentration maximale qui est « pure ». En cas de résultat négatif, ils étaient suivis de l'injection intradermique (IDR) des mêmes réactifs.
- IDR : Les réactifs étaient introduits à des dilutions successives jusqu'à obtention d'un résultat positif : 10^{-3} (voire jusqu'à 10^{-6} chez les patients qui ont rapporté des réactions sévères) puis 10^{-2} et 10^{-1} .

- Patch-test : L'ensemble des pénicillines était testé (A, V, M et G). La lecture était réalisée à plus de 48-72 heures de la pose des patchs.
- Si les résultats des TC (à lecture immédiate et retardé) étaient négatifs alors un TP de la pénicilline suspectée était réalisé.

Test de provocation

Lorsque le résultat des TC était négatif, en l'absence de contre-indication, la réintroduction de la molécule suspectée était réalisée de manière progressive avec une surveillance hospitalière minimum de 3 à 4 heures après la dernière prise de la molécule avant d'envisager le retour à domicile.

Le protocole du service était le suivant : réintroduction de la molécule à 1/100^e, 1/10^e, 1/8^e, ¼ puis ½ de la dose journalière. La réintroduction, dans le cas de réaction retardée, pouvait être réalisée sur deux journées.

Si le patient a une réaction clinique évocatrice d'une hypersensibilité allergique lors de la réintroduction de la molécule ou dans les 3 à 4 heures qui suivent la dernière prise alors le test de réintroduction était considéré positif et l'hypersensibilité allergique immédiate à la molécule était confirmée.

Les patients ou parents étaient informés de l'apparition possible d'une réaction clinique retardée à domicile et devaient recontacter le service pour le signaler. En règle générale, les patients étaient recontactés pour confirmer l'absence de réaction retardée. Si une réaction clinique retardée évocatrice d'allergie était signalée alors le patient était reconvoqué par l'allergologue. Selon l'appréciation de l'allergologue, l'hypersensibilité allergique retardée était confirmée.

Critère de jugement secondaire

- Identifier les facteurs prédictifs

Le lien entre la présence d'une allergie et les facteurs suivants a été étudié :

- Sexe,
- Âge d'apparition de la réaction clinique. La variable « enfance » globale a été créée pour les patients dont la date de « réaction clinique » n'était pas connue mais se situant entre « 0 et 18 ans »,
- Âge du patient lors de la réalisation des tests : TC et TP (ce dernier l'emportant si différent),
- Autres allergies médicamenteuses connues,
- Antécédent familial d'allergie à la pénicilline,
- Atopie familiale, rhinite allergique, asthme, eczéma, urticaire chronique,
- Symptomatologie à la réaction initiale : urticaire, rash non urticarien, angioedème, crise d'asthme/ bronchospasme, œdème de Quincke, choc anaphylactique, signes digestifs,
- Classification de Ring et Messmer,
- Chronologie des symptômes : délai d'apparition après la première prise (<1 heure ; 1-24 heures ; > 24 heures),
- Facteurs déclenchants lors de la réaction : AINS, alcool, stress, asthénie, effort physique, syndrome infectieux.

- Evaluer la VPN des tests cutanés

Nous avons évalué la VPN des TC grâce à la réalisation des TP, les TP n'étant réalisés qu'en cas de TC négatifs. Seuls les patients ayant réalisé le TP ont été considérés.

3. Analyse statistique

3.1 Réalisation de l'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 3.6.1) par la cellule biostatistique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL. Un seuil de significativité de 5% a été fixé pour toutes les analyses.

3.2 Analyse descriptive des caractéristiques de la population

Tout d'abord, une analyse descriptive des données a été réalisée : les moyennes, écart-types, médianes, quartiles, minima et maxima ont été calculés pour les variables quantitatives, tandis que les effectifs et les fréquences ont été calculés pour les variables qualitatives.

3.3 Analyse du critère principal

Pour répondre à l'objectif principal, une analyse descriptive des données a été faite. La proportion de patients présentant une allergie réelle à la pénicilline a été calculée, ainsi que son intervalle de confiance à 95%.

3.4 Analyse des critères secondaires

Identifier les facteurs prédictifs

Le lien entre les différents facteurs d'intérêt et la présence d'allergie à la pénicilline a été étudié. Une analyse bivariée a permis de comparer les caractéristiques des

patients entre les deux groupes (« allergie » vs « pas d'allergie ») : des tests du Khi-2 (ou de Fisher exact en cas de faibles effectifs) ont permis de comparer les variables qualitatives, tandis que des tests de Mann-Whitney-Wilcoxon (en l'absence de normalité) ont permis de comparer les variables quantitatives. Les p-valeurs issues des tests comparant les groupes d'âge n'ont pas été corrigés par la méthode de Holm (utilisée en cas de comparaisons multiples) car il s'agit de screening de données.

Un modèle de régression logistique expliquant l'allergie à la pénicilline et intégrant en variables explicatives celles présentant une p-valeur $< 0,2$ dans l'analyse bivariée a été mis en œuvre. Une sélection automatique des variables pas à pas, descendante, sur critère AIC, a été appliquée pour obtenir le modèle qui fasse le meilleur compromis nombre de variables explicatives/qualité du modèle. La qualité d'ajustement des modèles complet et réduit a été analysée à l'aide du test de Hosmer-Lemeshow. Le pouvoir discriminant du modèle réduit a été évalué par le taux de mal classés ainsi que l'aire sous la courbe ROC, estimés par validation croisée 10-fold. Une ANOVA a permis de comparer le modèle réduit à ce même modèle sans le délai de réaction (variable multinomiale).

Evaluer la VPN des tests cutanés

Chez les patients ayant réalisé un TP, le diagnostic établi par ce dernier est considéré comme le gold standard. Seuls les patients ayant des TC négatifs réalisent un TP. Ainsi, les taux de vrai négatifs (VN) et de faux négatifs (FN), la valeur prédictive négative ($VN / (VN + FN)$) du TP et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés en fonction des TC négatifs, pour l'ensemble des réactions au TP, puis uniquement pour les réactions immédiates.

4. Ethique

4.1 Accord du Comité Interne d’Ethique de la Recherche (CIER)

Le projet a obtenu l’accord du CIER du GHICL le Mercredi 1er Avril 2020 dont la référence est : RNIPH-2020-07.

4.2 Accord de la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL)

Le protocole d’étude a été évalué conforme à la méthodologie de référence MR. Cette dernière encadre le traitement de données à caractère personnel à des fins d’étude n’impliquant pas la personne humaine. Le GHICL a réalisé son engagement de conformité auprès de la CNIL pour bénéficier de la MR. Ainsi, l’étude est inscrite sur le registre interne des activités de traitement conformément à l’article 30 du règlement européen sur la protection des données.

4.3 Information aux patients concernant l’utilisation de leurs données à des fins de recherche

S’agissant d’une étude « interne » selon la définition de la CNIL, une information individuelle aux participants n’est pas nécessaire.

Différents moyens de diffusion mis en place au sein du GHICL permettent aux patients d’être informés sur l’utilisation de leurs données à des fins de recherche. Depuis 2014, chaque service du GHICL expose une affiche reprenant la mention CNIL et informant les patients sur l’utilisation de leurs données à des fins de recherche.

Résultats :

1. Analyse descriptive

1.1 Description de la population

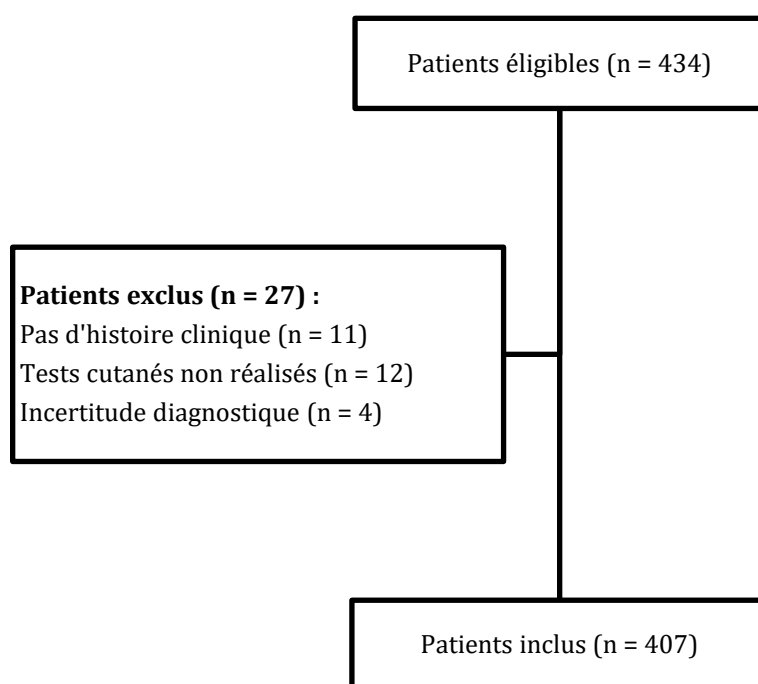


Figure 5 : Diagramme de flux

Nous avons recruté 434 patients venus dans le service d'allergologie entre janvier 2015 et décembre 2019. 27 patients ont été exclus : pas d'histoire clinique à la pénicilline : 11 ; TC non réalisés : 12 ; incertitude diagnostique : 4 (Figure 5). Aucun patient ne s'était opposé à l'utilisation de ses données.

Les analyses statistiques descriptives ont été détaillées dans le tableau 4 et 5.

Parmi les 407 patients inclus (n) dans l'étude, 250 patients (61,4%) étaient de sexe féminin (Tableau 4).

L'âge « au moment de la réaction » est connu pour 353 patients.

Parmi les 353 patients, 235 patients (66,6%) étaient âgés de moins de 18 ans et 118 patients (33,4%) de plus de 18 ans. Parmi les 235 patients âgés de moins de 18 ans, 220 patients avaient une variable numérique connue (données manquantes : « enfance globale »). Parmi les 220 patients, 169 patients étaient âgés entre 0 et 5 ans, 51 patients étaient âgés entre 6 et 17 ans (Tableau 4).

L'âge moyen « au moment des tests (TC et TP) » était de 27,8 ans, tandis que l'âge moyen « au moment de la réaction » était de 17,4 ans. Le délai moyen entre la réaction et les tests était de 7,2 ans, avec un minimum de 0 années, et un maximum de 51 ans (Tableau 5).

1.2 Objectif principal : prévalence de l'allergie à la pénicilline

On retrouvait dans la population 50 patients avec une allergie à la pénicilline, soit une prévalence de l'allergie à la pénicilline de 12,3% (IC95% [9,3% ; 16,0%]) (Tableau 4).

Parmi les 50 patients allergiques, 31 (62%) allergies étaient de type Ig-E médiée et 19 (38%) allergies étaient de type retardé (Tableau 4).

Parmi les 50 patients allergiques, 45 patients avaient une donnée pour « l'âge de la réaction ». Parmi ces 45 patients, on a compté 15 patients (33,3%) de moins de 18 ans au moment de la réaction et 30 patients (66,7%) de plus de 18 ans au moment de la réaction (Tableau 4).

Parmi les 15 patients allergiques âgés de moins de 18 ans « au moment de la réaction », 13 patients avaient une variable numérique connue. Parmi ces 13 patients, 8 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 5 patients étaient âgés de 6 à 17 ans (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques de la population – variables qualitatives (n = 407)

		Valeurs manquantes	Effectif (%)
Sexe féminin		0	250 (61,4%)
Age de la réaction	Valeur numérique	54	338 (95,8%)
	« Enfance globale »		15 (4,2%)
Groupe d'âge au moment de la réaction	0-5 ans	69	169 (50%)
	6-17 ans		51 (15,1%)
	≥ 18 ans		118 (34,9%)
Groupe d'âge au moment de la réaction	< 18 ans	54	235 (66,6%)
	≥ 18 ans		118 (33,4%)
Si allergique, groupe d'âge au moment de la réaction	0-5 ans	7	8 (18,6%)
	6-17 ans		5 (11,6%)
	≥ 18 ans		30 (69,8%)
Si allergique, groupe d'âge au moment de la réaction	< 18 ans	5	15 (33,3%)
	≥ 18 ans		30 (66,7%)
<i>Comorbidités/atopie</i>			
Atopie familiale		6	103 (25,7%)
Asthme		6	57 (14,2%)
Rhinite allergique		6	62 (15,5%)
Eczéma		6	55 (13,7%)
Urticaire chronique		6	25 (6,2%)
Antécédent familial d'allergie à la pénicilline		6	11 (2,7%)
Autres allergies médicamenteuses		4	7 (1,7%)
<i>Réaction initiale</i>			
Urticaire		27	243 (63,9%)
Rash non urticarien		27	109 (28,7%)
Angioedème		27	84 (22,1%)
Crise d'asthme		27	7 (1,8%)
Œdème de Quincke		27	7 (1,8%)
Choc anaphylactique		27	9 (2,4%)
Signes digestifs		27	12 (3,2%)
Délai de réaction après la première prise	< 1heure	84	52 (16,1%)
	1-24 heures		81 (25,1%)
	> 24 heures		190 (58,8%)

Suspicion d'allergie IgE-médiée		1	130 (32,0%)
Si oui, classification de Ring et Messmer	Grade 1	0	113 (86,9%)
	Grade 2		6 (4,6%)
	Grade 3		11 (8,5%)
Cofacteurs			
AINS		397	6 (60%)
Alcool		403	0 (0%)
Stress		404	0 (0%)
Asthénie		403	1 (25%)
Effort physique		404	0 (0%)
Syndrome infectieux		51	342 (96,1%)
Résultats			
Prick test positif		12	5 (1,3%)
Si oui, concentration du prick test positif	10 ⁻¹	1	3 (75%)
	10 ⁻²		1 (25%)
IDR positif		3	24 (5,9%)
Si oui, concentration de l'IDR positif	10 ⁻¹	0	15 (62,5%)
	10 ⁻²		3 (12,5%)
	10 ⁻³		6 (25%)
Patch positif		130	11 (4%)
TP effectué		1	373 (91,9%)
Si oui, TP positif		0	18 (4,8%)
Si TP positif, concentration	1/100 ^e	0	3 (16,7%)
	1/10 ^e		2 (11,1%)
	1/8 ^e		2 (11,1%)
	1/4 ^e		2 (11,1%)
	1/2 ^e		9 (50%)
Histoire clinique pertinente		0	387 (95,1%)
Diagnostic d'une allergie à la pénicilline		0	50 (12,3%)
Si allergie, type d'allergie	IgE-médiée	0	31 (62%)
	Retardée		19 (38%)

Tableau 5 : Caractéristiques de la population – variables quantitatives (n = 407)

	Valeurs manquantes	Moy +/- ET	Méd [Q1-Q3]	Min - Max
Age au moment des tests (TC et TP) (années)	0	27,8 +/- 25	18 [5 ; 48,5]	1 - 91
Si quantitatif, âge au moment de la réaction (années)	0	17,4 +/- 20,5	5,5 [2 ; 29]	1 - 87
Délai entre la réaction et les tests, si âge quantitatif (années)	0	7,2 +/- 11,6	1 [1 ; 7]	0 - 51

Légende :

Moy, moyenne ; ET, écart-type ; Méd, médiane ; Q1-Q3 : premier quartile – troisième quartile ; Min – Max, minimum- maximum.

2. Facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline

L'analyse bivariée a permis de comparer les caractéristiques des patients entre les deux groupes (« allergique » vs « non allergique ») et a donc permis aux variables de montrer leur lien avec la présence d'une allergie. Une analyse multivariée a été réalisée dans un second temps pour déterminer les facteurs prédictifs de l'allergie. Plusieurs cofacteurs n'ont pas pu être comparés en raison du grand nombre de valeurs manquantes.

L'analyse bivariée a montré de façon significative (voir les Tableaux 6 et 7) :

- L'âge au « moment de la réaction »

Dans le groupe « non allergique », 71,4% des patients étaient âgés de « moins de 18 ans » au moment de la réaction et 28,6% âgés de « 18 ans et plus ». Dans le groupe « allergique », 33,3% des patients étaient âgés de « moins de 18 ans » au moment de la réaction et 66,7% âgés de « 18 ans et plus » (Tableau 6).

On peut dire que : La proportion de patients de « 18 ans et plus » au moment de la réaction était significativement plus élevée dans le groupe allergique (p -valeur $< 0,0001$).

Le groupe « non allergique » comptait 54,6% de patients âgés de « moins de 6 ans », 15,6% « entre 6 et 17 ans », et 29,8% de « 18 ans et plus ». Le groupe « allergique » compte 18,6% de patients âgés de « moins de 6 ans », 11,6% « entre 6 et 17 ans », et 69,8% de « 18 ans et plus » (Tableau 6).

D'une autre façon, on peut dire que : **La distribution de ces groupes d'âge (< 6 ans ; 6 - 17 ans ; ≥ 18 ans) « au moment de la réaction » variait significativement entre les deux groupes (p-valeur < 0,0001).**

- **Clinique initiale**

Le groupe sans allergie contient 0,6% de patients dont la réaction initiale a comporté de l'asthme, contre 10% dans le groupe avec allergie (Tableau 6). **La proportion de crise d'asthme lors de la réaction initiale était significativement plus élevée dans le groupe avec allergie (p-valeur = 0,00056). Il en était de même pour l'œdème de Quincke (p-valeur = 0,0069), le choc anaphylactique (p-valeur < 0,0001), et les signes digestifs (p-valeur = 0,013).**

- **Délai de réaction (< 1 heure ; 1 - 24 heures ; > 24 heures)**

Dans le groupe sans allergie, 35 patients (12,6%) rapportaient un délai de réaction < 1 heure, 71 patients (25,6%) rapportaient un délai de réaction entre 1 et 24 heures, et 171 patients (61,7%) rapportaient un délai de réaction > 24 heures (Tableau 6).

Dans le groupe avec allergie, 17 patients (37%) rapportaient un délai de réaction < 1 heure, 10 patients (21,7%) rapportaient un délai de réaction entre 1 et 24 heures, et 19 patients (41,3%) rapportaient un délai de réaction > 24 heures (Tableau 6).

On peut dire que : **La distribution de la variable « délai de réaction » variait significativement entre les deux groupes (p-valeur = 0,00016).**

- **Classification de la réaction (Ring et Messmer)**

La classification de Ring et Messmer a été remplie s'il y avait une suspicion d'allergie IgE médiée. Dans le groupe « sans allergie », 99 (96,1%) patients étaient classés « grade 1 », 3 (2,9%) patients étaient classés « grade 2 », 1 (1%) patient était classé « grade 3 ». Dans le groupe avec allergie, 14 (51,9%) patients étaient classés « grade 1 », 3 (11,1%) patients étaient classés « grade 2 », 10 (37%) patients étaient classés « grade 3 » (Tableau 6).

On peut dire que : ***La distribution de la classification de Ring et Messmer variait significativement entre les deux groupes (p-valeur < 0,0001).***

- **L'âge médian « de la réaction initiale » et « des tests » (TC et TP)**

L'âge médian « au moment des tests » était de 16 ans dans le groupe sans allergie et de 39,5 ans dans le groupe avec allergie. ***L'âge « au moment des tests » était significativement plus élevé dans le groupe avec allergie à la pénicilline (p-valeur = 0,00066). Il en était de même pour l'âge « au moment de la réaction » (pour les patients avec des valeurs numériques) (p-valeur < 0,0001) (Tableau 7).***

La médiane du délai « entre la réaction et les tests » avait une valeur de 1 dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence significative (p-valeur = 0,61) (Tableau 7).

De façon non significative (Tableau 6) :

- Le sexe

Le sexe féminin représentait : 61,3% des patients dans le groupe sans allergie et 62% des patients dans le groupe avec allergie. La proportion de femme ne se différenciait pas significativement entre les deux groupes (p-valeur = 1) (Tableau 6).

- La clinique

La proportion de patient ne se différenciait pas significativement entre les deux groupes pour les variables suivantes : urticaire, rash non urticarien et angioedème (Tableau 6).

- Comorbidités

De même, la proportion de patient ne se différenciait pas significativement entre les deux groupes pour les variables suivantes : antécédents familiaux d'allergie à la pénicilline, les antécédents personnels d'allergie médicamenteuse ou d'urticaire chronique, le terrain atopique, l'asthme, la rhinite allergique et l'eczéma (Tableau 6).

- Cofacteurs

La notion de stress, d'asthénie, d'effort physique, la consommation d'AINS ou d'alcool étaient peu renseignés. On ne pouvait mettre en évidence de différence significative entre les deux groupes (Tableau 6).

Concernant la variable « syndrome infectieux » : 51 valeurs étaient manquantes parmi les 407 patients inclus. Dans le groupe avec allergie, 96,4% des patients présentaient un syndrome infectieux au moment de la réaction. Dans le groupe sans allergie, 95,8%

présentaient un syndrome infectieux au moment de la réaction. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (p-valeur : 0,42) (Tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des patients avec et sans allergie à la pénicilline – variables qualitatives

(n = 407)

		Valeurs manquantes	Pas d'allergie	Allergie	p-valeur
n		/	357 (87,7%)	50 (12,3%)	/
Sexe féminin		0	219 (61,3%)	31 (62%)	1
Groupe d'âge au moment de la réaction	< 6 ans	69	161 (54,6%)	8 (18,6%)	<0,0001
	6-17 ans		46 (15,6%)	5 (11,6%)	
	≥ 18 ans		88 (29,8%)	30 (69,8%)	
Groupe d'âge au moment de la réaction	< 18 ans	54	220 (71,4%)	15 (33,3%)	<0,0001
	≥ 18 ans		88 (28,6%)	30 (66,7%)	
Comorbidités					
Asthme		6	50 (14,2%)	7 (14,6%)	1
Rhinite allergique		6	57 (16,1%)	5 (10,4%)	0,41
Eczéma		6	51 (14,4%)	4 (8,3%)	0,35
Urticaire chronique		6	21 (5,9%)	4 (8,3%)	0,52
Autres allergies médicamenteuses		4	5 (1,4%)	2 (4,2%)	0,2
Antécédent familial d'allergie à la pénicilline		6	11 (3,1%)	0 (0%)	0,37
Atopie familiale		6	93 (26,3%)	10 (20,8%)	0,52
Réaction initiale					
Urticaire		27	213 (64,5%)	30 (60%)	0,64
Rash non urticarien		27	92 (27,9%)	17 (34%)	0,47
Angioedème		27	68 (20,6%)	16 (32%)	0,1
Crise d'asthme		27	2 (0,6%)	5 (10%)	0,00056
Cedème de Quincke		27	3 (0,9%)	4 (8%)	0,0069
Choc anaphylactique		27	1 (0,3%)	8 (16%)	<0,0001
Signes digestifs		27	7 (2,1%)	5 (10%)	0,013
Délai de réaction après la première prise	< 1 heure	84	35 (12,6%)	17 (37%)	0,00016
	1-24 heures		71 (25,6%)	10 (21,7%)	
	> 24 heures		171 (61,7%)	19 (41,3%)	
Si suspicion d'allergie IgE-médiée, classification de Ring et Messmer	Grade 1	0	99 (96,1%)	14 (51,9%)	<0,0001
	Grade 2		3 (2,9%)	3 (11,1%)	
	Grade 3		1 (1%)	10 (37%)	
Cofacteurs					
AINS		397	4 (57,1%)	2 (66,7%)	1
Alcool		403	0 (0%)	/	/
Stress		404	0 (0%)	/	/
Asthénie		403	1 (25%)	/	1
Effort physique		404	0 (0%)	/	/
Syndrome infectieux		51	297 (96,4%)	45 (93,8%)	0,42

Tableau 7 : Comparaison des patients avec et sans allergie à la pénicilline – variables quantitatives

(n = 407)

	Valeurs manquantes	Pas d'allergie		Allergie		p-valeur
		Moy +/- ET	Méd [Q1-Q3]	Moy +/- ET	Méd [Q1-Q3]	
Age au moment des tests (années)	0	26,4 +/- 25,1	16 [5 ; 46]	37,4 +/- 21,4	39,5 [19,8 ; 55,8]	0,00066
Si quantitatif, âge au moment de la réaction (années)	0	15,4 +/- 19,5	4 [2 ; 26]	31,4 +/- 22,3	27 [13 ; 52]	<0,0001
Délai entre la réaction et les tests, si âge quantitatif (années)	0	7,4 +/- 11,8	1 [1 ; 7]	5,6 +/- 10	1 [1 ; 3,5]	0,61

Légende :

Moy, moyenne ; ET, écart-type ; Méd, médiane ; Q1-Q3, premier quartile-troisième quartile.

On a poursuivi l'analyse par régression logistique binaire afin de déterminer les facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline :

Nous avons mis en place un modèle logistique binaire expliquant le groupe du patient et intégrant en variables explicatives celles ayant obtenu une p-valeur < 0,2 à l'analyse bivariée ci-dessus. Ces variables étaient les suivantes :

- Groupe d'âge (< 18 ans / ≥ 18 ans),
- Groupe d'âge (< 6 ans / 6-17 ans / ≥ 18 ans),
- Angioedème lors de la réaction initiale,
- Crise d'asthme lors de la réaction initiale,
- Œdème de Quincke lors de la réaction initiale,
- Choc anaphylactique lors de la réaction initiale,
- Signes digestifs lors de la réaction initiale,
- Délai de réaction après la première prise,
- Classification de Ring et Messmer,
- Age au moment des tests,
- Age au moment de la réaction.

La classification de Ring et Messmer n'était renseignée que dans le cas d'une suspicion d'allergie IgE-médiée, c'est-à-dire pour 130 patients de notre base de données. **Cette variable était également fortement associée au délai de réaction (p -valeur = 0,0085 au test de Fisher exact).** Nous avons décidé de ne pas considérer la classification de Ring et Messmer dans la régression, afin de maintenir un échantillon suffisamment grand, et de ne pas inclure deux variables explicatives fortement liées.

De même, nous avons retiré les variables crise d'asthme, œdème de Quincke, choc anaphylactique et signes digestifs lors de la réaction initiale. Ces variables possédaient trop peu d'effectifs dans le groupe sans allergie, et ne permettent pas d'effectuer une régression multivariée robuste.

Enfin, les deux variables qualitatives de groupe d'âge ont été retirées, pour ne conserver que la variable d'âge au moment de la réaction quantitative dans le modèle complet.

La régression logistique binaire a donc été effectuée à l'aide des variables suivantes :

- Angioedème lors de la réaction initiale,
- Délai de réaction après la première prise,
- Age au moment des tests,
- Age au moment de la réaction.

La régression logistique binaire a donc été effectuée sur un échantillon de 288 patients. A ce modèle (= modèle complet) a été appliquée une méthode de sélection automatique des variables pas à pas, descendante, sur critère AIC, afin d'obtenir le modèle réduit qui fasse le meilleur compromis « nombre de variables explicatives / qualité du modèle ».

La courbe ROC du modèle réduit ainsi que le taux de mal classés ont été estimés par validation croisée :

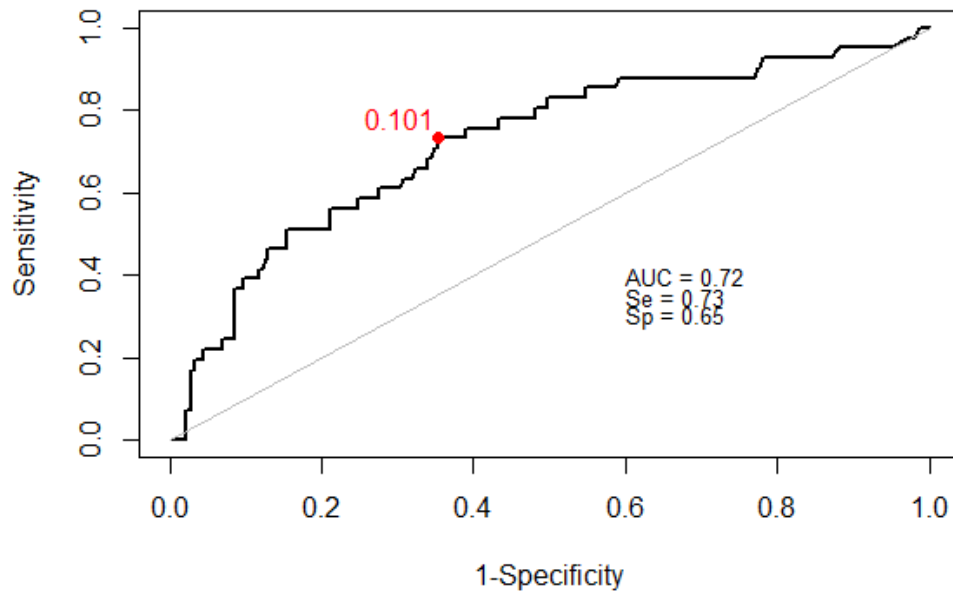


Figure 6 : Courbe ROC du modèle réduit estimée par validation croisée

Légende : ROC, receiver operating characteristic ; AUC, aire sous la courbe ROC ; Se, sensibilité ; Sp, spécificité

Au seuil indiqué de 0,101, la sensibilité du modèle était de 73%, et la spécificité de 65%. L'aire sous la courbe ROC est de 0,72. Le taux de mal classés était de 34% (Figure 6).

Ainsi, le modèle réduit était le suivant :

Tableau 8 : Modèle logistique binaire réduit expliquant l'allergie à la pénicilline (n = 288)

Variable		OR	SE	IC95%	p-valeur
Age au moment de la réaction		1,03	0,0077	[1,02 ; 1,05]	< 0,0001
Délai de réaction après la première prise	< 1heure	réf.	/	/	0,07
	1-24 heures	0,52	0,50	[0,19 ; 1,4]	
	>24 heures	0,37	0,42	[0,16 ; 0,86]	
Valeur $\chi^2 < 0,0001$					

Légende: OR, Odds ratio ; SE, Standard error ; réf., Référence ; χ^2 , Khi-2 ;

Le modèle réduit estimait que l'augmentation d'un an de l'âge au moment de la réaction multiplie par 1,03 la probabilité d'une allergie à la pénicilline (OR = 1,03 (IC95% [1,02 ; 1,05])) (Tableau 8).

Ceci signifie qu'une augmentation de dix ans de l'âge au moment de la réaction multiplie par 1,36 la probabilité d'une allergie à la pénicilline (augmentation de 36%). Ce chiffre a été calculé en multipliant par 10 le coefficient de l'âge obtenu par régression logistique, puis par transformation exponentielle pour retrouver un Odds-ratio (OR) (Tableau 8).

Une ANOVA comparant ce modèle final au même modèle n'intégrant pas la variable « délai de réaction après la première prise » a montré que cette variable « délai de réaction après la première prise » n'est pas significative globalement (p-valeur = 0,07) (Tableau 8).

Ainsi, on peut dire que « l'âge au moment de la réaction » était l'unique facteur prédictif de l'allergie à la pénicilline retrouvé de notre étude.

3. Efficacité diagnostique des tests cutanés

373 patients ont effectué un TP. Parmi ceux-ci, 5 patients (1,3%) avaient une valeur manquante pour le résultat du PT, 1 patient (0,3%) avait une valeur manquante pour l'IDR, et 120 patients (32,2%) avaient une valeur manquante pour le résultat du patch test (celui-ci n'était pas réalisé systématiquement mais en fonction de l'histoire) (Tableau 4, partie « résultats »).

18 patients (4,8%) avaient un TP positif, et 355 patients (95,2%) un TP négatif. ***Ainsi, la VPN était de 95,2% (IC95% [92,5% ; 97,1%]).*** Le taux de faux négatifs était de

4,8% (IC95% [3,0% ; 7,7%]), tandis que le taux de vrais négatifs était égal à la VPN (Tableau 9).

Tableau 9 : Résultat du TP chez les patients avec des TC négatifs (n = 373)

Tests cutanés (TC)	Test de provocation (TP)		Valeur prédictive négative (VPN = VN / (VN + FN))
	Positif	Négatif	X
Positif	X	X	X
Négatif	18 (FN)	355 (VN)	0,952

Légende : VN, Vrai négatif ; FN, Faux négatifs

Nous avons également calculé la VPN du TP chez les patients ayant eu des réactions immédiates. Tous les patients ayant effectué un TP avaient un résultat négatif à au moins l'un des tests pour une allergie IgE-médiée (PT ou IDR).

11 patients (2,9%) ont eu une réaction immédiate au TP, et 362 patients (97,1%) n'ont eu aucune réaction ou une réaction retardée. **Ainsi, la VPN pour la réaction immédiate au TP était meilleure que pour les réactions globales (immédiates et non immédiates): 97,1% (IC95% [94,8% ; 98,5%])** (Tableau 10). Le taux de FN était égal à 2,9% (IC95% [1,6% ; 5,4%]).

Tableau 10 : Résultat du TP chez les patients avec des TC négatifs (n = 373)

Tests cutanés (TC)	Test de provocation (TP)		Valeur prédictive négative (VPN = VN / (VN + FN))
	Réaction immédiate	Négatif ou réaction retardée	X
Positif	X	X	X
Négatif	11 (FN)	362 (VN)	0,971

Légende : VN, Vrai négatif ; FN, Faux négatifs

Parmi les 18 patients ayant eu une réaction au TP, 9 patients (50%) ont réagi à dose pleine (après la prise de la dernière dose : ½ de la dose pleine) (Tableau 4, partie « résultats »).

Discussion

1. Discussion sur les objectifs de l'étude

1.1 Objectif principal : Prévalence de l'allergie à la pénicilline

Pour rappel, la prévalence de l'allergie à la pénicilline dans notre étude était de **12,3%**.

Dans l'étude de Meng *et al.* [16] (étude rétrospective réalisée à l' « *University College London Hospital* » entre mars 2013 et juin 2015), le diagnostic d'allergie a été confirmé chez 24 patients (**28,6 %**) parmi les 84 patients inclus, contre 50 patients (**12,3%**) parmi les 407 inclus dans notre étude (Δ 16,3%).

Toutefois, d'autres études ont fait état d'un taux de positivité beaucoup plus faible comme le nôtre :

Dans l'étude de Gadde *et al.* [14] (étude prospective réalisée dans une clinique de Baltimore, dans le Maryland entre 1979 et 1984), la positivité des TC à la pénicilline était de **7,1 %** parmi les 776 personnes ayant déclaré une réaction indésirable antérieure à la pénicilline (Δ 5,2%).

Dans l'étude majoritairement pédiatrique d'Abrams *et al.* [9] (étude rétrospective réalisée au Canada entre Janvier 2010 et Juillet 2015), parmi les 306 patients, 294 (96,1% (IC95% [93,2% ; 97,9%])) personnes évaluées ont été informées qu'elles pouvaient sans risque utiliser des BL à l'avenir. D'une autre façon, **3,9%** des patients ne pouvaient utiliser les BL.

Le mode de recrutement pouvait expliquer cette différence de résultat.

Le mode de recrutement dans notre service d'allergologie était rétrospectif et n'avons rapporté ni la spécialité, ni le lieu d'exercice du médecin orientant le patient, ne permettant ainsi de savoir s'il y a une surexposition de patients adressés par les médecins de ville ou du milieu hospitalier.

En comparaison avec les études suivantes :

L'étude de Meng *et al.* [16] était rétrospective mais la population était beaucoup plus faible que notre étude et la plupart des patients ont été envoyés par des spécialistes locaux des maladies infectieuses. De plus, l'âge moyen de la population était plus élevé que celui de notre étude (49,3 ans vs 27,8 ans) d'où une prévalence supérieure.

L'étude de Gadde *et al.* [14] était quant à elle prospective mais les patients ont été recrutés dans une clinique spécialisée dans les maladies sexuellement transmissibles. Les sujets étaient susceptibles d'avoir reçu des pénicillines plus fréquemment et peut-être plus récemment qu'un échantillon de la population générale correspondant à l'âge et au sexe, d'où la survenue éventuelle d'un biais. L'âge moyen était comparable à celui de notre étude (25 ans vs 27,8 ans).

Dans l'étude d'Abrams *et al.* [9], la population était majoritairement pédiatrique (âge moyen : 11,6 ans), pour laquelle une prévalence plus faible est généralement attendue.

Les différences dans la technique des TC et les critères utilisés pour considérer un test positif pouvaient aussi expliquer une partie de la variation de la prévalence observée.

Bien qu'il y ait cette différence de résultats entre les études, la prévalence de notre étude (12,3%) est cohérente avec la littérature.

Par ailleurs, les auteurs indiquent que la plupart des patients aux antécédents d'HS à la pénicilline peut tolérer le médicament. Ils s'accordent à dire qu'une allergie confirmée représente une contre-indication formelle à la réutilisation de ce produit.

1.2 Objectif secondaire : Facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline

L'analyse bivariée a permis à certaines variables de montrer leur lien fort avec la présence d'une allergie. L'analyse multivariée a permis de déterminer un seul facteur prédictif de l'allergie à la pénicilline.

- Facteurs liés à l'hôte

Il est fréquemment décrit que les enfants sont moins souvent affectés que les adultes [27].

Notre analyse bivariée a montré, en accord avec la littérature, que la proportion de patients de 18 ans et plus (au moment de la réaction) était significativement plus élevée dans le groupe allergique (p-valeur < 0,0001). De plus, cette analyse a montré que « l'âge au moment de la réaction » était un facteur prédictif de l'allergie à la pénicilline.

Le sexe, les antécédents familiaux d'allergie à la pénicilline, les antécédents d'allergies médicamenteuses ou d'urticaire chronique, le terrain atopique, l'asthme, la rhinite allergique, l'eczéma ne représentent pas des facteurs de risque significatifs.

- **Facteurs liés à l'histoire clinique**

La littérature montrait que le raccourcissement du délai entre le début du traitement et la réaction était un bon argument en faveur d'une HS IgE-dépendante (type I) [26]. Dans notre analyse bivariée, la distribution de la variable « délai de réaction » évoluait significativement entre les deux groupes (allergique vs non allergique) (p-valeur = 0,00016) mais on ne peut dire que le « délai de réaction » est un facteur prédictif d'allergie à la pénicilline.

La médiane du délai entre la réaction et les tests (TC et TP) avait une valeur de « 1 » dans les deux groupes (« allergique » et « non allergique »). Il n'y avait pas de différence significative (p-valeur = 0,61). Nous aurions pu penser que le délai serait plus long chez les patients sans allergie, et plus court chez les patients allergiques. Dans la littérature, il a été rapporté une diminution du taux d'IgE spécifiques dans le temps après l'éviction du médicament chez les patients présentant une HSI. La sensibilité des TC diminue avec le temps, pouvant devenir négatifs au bout de quelques mois à quelques années aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Le délai est variable d'un patient à l'autre, mais ne semble pas dépasser 10 ans [10,50].

Les résultats de l'analyse bivariée ont permis de confirmer le lien fort de certaines réactions cliniques (crise d'asthme / bronchospasme ; œdème de Quincke, choc anaphylactique et signes digestifs) avec la présence d'une allergie mais on ne peut dire que ce sont des facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline.

En revanche, on n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes de patients (allergiques / non allergiques) pour les réactions cliniques suivantes : l'urticaire, le rash non urticarien et l'angioedème. Contrairement à notre étude, celle de Meng *et al.* [16] a montré une histoire d'urticaire et/ou d'angioedème plus fréquent dans le groupe allergique. De même pour l'étude de Gadde *et al.* [14], malgré l'âge moyen de la population comparable à notre étude, les patients ayant une histoire d'urticaire ont été associés à des taux significativement plus élevés dans le groupe allergique.

La proportion d'allergie confirmée dite « retardée » (38%) de notre étude, moins concernée par l'anaphylaxie immédiate, pourrait éventuellement expliquer cette différence.

Il serait intéressant de comparer, dans une prochaine étude, les différentes caractéristiques anamnestiques et cliniques de ces populations à la nôtre.

La classification de Ring et Messmer a été remplie s'il y avait suspicion d'allergie IgE médiée. La distribution de la classification de Ring et Messmer variait significativement entre les deux groupes (p -valeur $< 0,0001$). Cette variable était également fortement associée au délai de réaction (p -valeur = 0,0085 au test de Fisher exact). Cependant, on ne peut pas conclure que la classification de Ring et Messmer est un facteur prédictif d'allergie à la pénicilline.

Les facteurs suivants : AINS, alcool, stress, asthénie et effort physique étaient peu renseignés, donc non exploitable. Concernant le syndrome infectieux, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Cela peut simplement s'expliquer par le fait que l'antibiothérapie est généralement prescrite à visée curative.

1.3 Objectif secondaire : VPN des tests cutanés

Dans notre étude, 373 patients ont effectué un TP à la pénicilline. La VPN était de 95,2% (IC95% [92,5% ; 97,1%]). La VPN pour la réaction immédiate au TP était meilleure : 97,1% (IC95% [94,8% ; 98,5%]). Nos résultats sont comparables à une étude [51] menée récemment au CHU de Toulouse et au CH de Montauban dont l'objectif de l'étude était d'évaluer la VPN des TC aux BL solubles commerciales. La VPN globale était de 95,45 %, et meilleure : 98,1 %, en cas de réactions immédiates isolée au TP.

Bien que la VPN ne soit pas de 100 %, **les TC aux pénicillines**, selon les recommandations de l'EAACI, **sont fiables et globalement négatifs**. Une étude de Demoly *et al.* [52] a montré qu'aucun des patients faux négatifs n'a eu de réaction mettant sa vie en danger à la suite de la réintroduction médicamenteuse. Cela devrait rassurer les médecins et les patients qui hésiteraient à faire un bilan d'exploration. Plusieurs études [8,53] ont montré que le déficit de formation médicale, le manque de temps, l'anxiété (notamment la peur d'être responsable d'un accident allergique chez le patient antérieurement contre-indiqué) et le manque de communication entre médecin généraliste et allergologue seraient un frein à une prise en charge idéale et donc un obstacle au diagnostic de certitude. Il serait intéressant de réaliser une enquête portée sur la reprise du traitement et sa tolérance et sur les motifs de non reprise auprès des médecins généralistes.

Il ne faut pas oublier qu'un TP négatif ne démontre pas la bonne tolérance du médicament à l'avenir [23] et que tout patient présentant une nouvelle réaction faisant suspecter une allergie devra être à nouveau exploré. En ce qui concerne les allergies

aux BL, la re-sensibilisation après un TP négatif (la conversion aux TC positifs) a été rapportée et varie entre 0,9% et 27,9% selon les publications [23]. Retester (2 à 4 semaines plus tard) les patients ayant un premier bilan allergologique négatif mais ayant présenté des réactions immédiates sévères reste optionnel (pas de consensus)[23].

Cependant, une nouvelle exploration et réintroduction du médicament n'est pas anodine (effets indésirable, sensibilisation...). Pour rappel, notre étude utilisait un protocole assez rapide (réintroduction de doses cumulées et croissantes sur une ou deux journées). Une étude récente menée par Baron *et al.* [54] a démontré la fiabilité d'un protocole de réintroduction rapide chez l'enfant. Ainsi, Il serait intéressant de réaliser une étude comparative de la VPN d'un TP sur une journée à la VPN d'un TP sur plusieurs journées.

2. Validité de l'étude

2.1 Forces de l'étude

Généralités

A notre connaissance, il s'agit de la seule étude rétrospective à avoir étudié la prévalence de l'allergie à la pénicilline sur cinq années consécutives dans un service d'allergologie, dans les Hauts-de-France.

Bonne puissance statistique

La puissance statistique de notre étude est satisfaisante en raison du nombre d'individu (n = 407). Elle a permis d'obtenir un intervalle de confiance de la prévalence de l'allergie à la pénicilline suffisamment petit pour apprécier la signification pratique et confirmer un lien fort entre la présence d'une allergie et certaines données cliniques. La recherche de facteur prédictifs d'allergie à la pénicilline a été limitée essentiellement par la rareté de certaines caractéristiques cliniques (la classification de Ring et Messmer a été renseignée pour 32% des cas ; ceci limite donc les données liées à la gravité de la classification, notamment de grade 3 (œdème de Quincke, choc anaphylactique...)).

Absence de perdus de vue

Le mode de recrutement rétrospectif de la population a permis de réaliser le calcul de la prévalence sur la totalité de la population inclus.

Bonne reproductibilité des tests

Les TC de notre étude ont été réalisés selon les recommandation de l'EAACI [19,34–36] permettant ainsi une bonne reproductibilité du schéma d'étude.

Biais d'information limité

Bien que le recueil n'ait pas été exhaustif sur les caractéristiques de la population, le recueil sur dossier médical informatisé et la manière d'évaluer l'allergie à la pénicilline n'ayant pas évolué sur la période de l'étude permettent de renforcer la validité interne de l'étude.

Biais d'attrition limité

Concernant le critère de jugement principal, les données recueillies étaient suffisantes pour que tous les patients inclus puissent être analysés.

Cependant, pour la recherche de facteurs prédictifs, certains facteurs n'ont pu être comparés en raison du grand nombre de valeurs manquantes (AINS, alcool, stress, effort physique).

Absence de lien ou de conflit d'intérêt

L'auteur de la thèse, l'investigateur de la thèse ne déclarait pas de lien, ni de conflit d'intérêt. L'étude n'a pas nécessité de financement.

2.2 Faiblesses de l'étude

Biais d'effet-centre

Notre échantillon ne peut prétendre être représentatif de la population générale. Nous avons réalisé le recueil des données dans un seul centre, ce qui limite la validité externe de l'étude.

Biais de sélection

Bien que le recrutement comprenne « tous les patients » venant pour bilan d'exploration à la pénicilline entre Janvier 2015 et Décembre 2019, nous n'avons pas rapporté la spécialité et le lieu d'exercice du médecin adressant le patient. Il se peut que seuls les médecins sensibilisés à l'allergologie aient adressés leurs patients dans le service. On ne peut ainsi prétendre que la population de notre étude est représentative de la population des Hauts-de-France. De même, extrapoler à l'ensemble du pays serait maladroit devant l'existence d'inégalités régionales en matière d'Allergologie [55].

Biais d'information

Bien que limité, l'essentiel des données est recueilli à l'interrogatoire. L'ancienneté de la réaction peut être à l'origine d'un biais de mémorisation et avoir tendance à sous-estimer ou surestimer la réaction. Le recueil d'information par des médecins dont le niveau de connaissance diffère dans le domaine de l'allergologie (exemple : internes de médecine générale et praticiens hospitaliers spécialisés en allergologie) peut être à l'origine d'un biais de réponse. L'utilisation d'un questionnaire standardisé concernant les allergies médicamenteuses, permettrait la reproductibilité et la comparabilité des résultats. Par exemple, le questionnaire ENDA (Annexe 1) proposé en 2000 par Demoly *et al.*, validé sur le plan européen, pourrait aider à recueillir de manière exhaustive l'ensemble des éléments cliniques [33] et ainsi limiter ce biais de réponse.

Par ailleurs, 120 patients (32,2%) ont une valeur manquante pour le résultat du patch test, parmi les 373 patients ayant effectué un TP. Le patch test n'est pas réalisé systématiquement mais en fonction de l'histoire du patient, qui provoque un biais.

Biais de confusion

Nous nous sommes limités à la recherche d'AINS, en raison de sa fréquente association à la pénicilline [3]. La recherche d'autres prises médicamenteuses en association à la pénicilline aurait été intéressant mais cela aurait mené à l'obtention d'une longue liste de médicaments, soit des données difficilement exploitables. Un autre médicament consommé parallèlement pouvait être à l'origine de la réaction clinique.

Conclusion

Notre étude met en évidence le diagnostic par excès des patients allergiques aux pénicillines et BL par extension, dans une population à prédominance jeune, et suggère qu'une attention particulière doit être portée à l'identification de ces patients. D'autant plus que notre étude a montré que l'âge continu du patient « au moment de la réaction clinique » à la suite de l'exposition médicamenteuse était un facteur prédictif de l'allergie à la pénicilline.

La VPN des TC très satisfaisante doit motiver les médecins à rassurer leurs patients vis-à-vis du bilan, source d'anxiété en raison de la possible réintroduction d'un médicament a priori contre-indiqué et les réorienter vers un allergologue. Une réaction immédiatement sévère (grade III-IV) à la pénicilline ne doit pas empêcher le bilan. Même devant la quasi-certitude clinique d'une allergie à la pénicilline, nous devons faire le bilan dans le but de lever une extension de la contre-indication formelle des BL dans son ensemble et ainsi avoir accès à des alternatives thérapeutiques.

Les médecins doivent être mieux formés au screening, rapide après l'évènement et automatique, des données concernant les réactions adverses aux médicaments. Une révision du questionnaire ENDA en une version simplifiée aiderait les médecins de ville à recueillir de manière exhaustive les données cliniques.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer : échelle de sévérité des réactions d'hypersensibilité immédiate (d'après[24,25]).....	16
Tableau 2 : Récapitulatif des allergies médicamenteuses d'un point de vue mécanistique (d'après [23])	17
Tableau 3 : <i>Score International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)</i> (d'après [39])	21
Tableau 4 : Caractéristiques de la population – variables qualitatives (n = 407)	38
Tableau 5 : Caractéristiques de la population – variables quantitatives (n = 407) ...	39
Tableau 6 : Comparaison des patients avec et sans allergie à la pénicilline – variables qualitatives.....	44
Tableau 7 : Comparaison des patients avec et sans allergie à la pénicilline – variables quantitatives	45
Tableau 8 : Modèle logistique binaire réduit expliquant l'allergie à la pénicilline (n = 288)	47
Tableau 9 : Résultat du TP chez les patients avec des TC négatifs (n = 373)	49
Tableau 10 : Résultat du TP chez les patients avec des TC négatifs (n = 373)	49

Liste des figures

Figure 1: Structure moléculaire des classes d'antibiotiques à base d'anneau bêtalactame (d'après [6]).	11
Figure 2: Structure moléculaire des produits de dégradation de la pénicilline (d'après[7]).	12
Figure 3 : Chronologie des allergies médicamenteuses (d'après [23])	16
Figure 4 : Synthèse du bilan allergologique médicamenteux (d'après [23])	24
Figure 5 : Diagramme de flux	36
Figure 6 : Courbe ROC du modèle réduit estimée par validation croisée	47

Références

- [1] Branellec A, Thomas M, Fain O, Kettaneh A, Stirnemann J, Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *Rev Médecine Interne* 2008;29:271–6.
- [2] Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information> (accessed August 25, 2019).
- [3] Netgen. Allergie aux β -lactamines. *Rev Médicale Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-337/Allergie-aux-v-lactamines> (accessed April 6, 2020).
- [4] Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597–1601.
- [5] Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994;48:5–7.
- [6] Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux betalactamines: mythe et réalités. *Médecine Mal Infect* 2009;39:278–287.
- [7] Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:643–62.
- [8] Huynh V-A, Lungoci E, Nosbaum A, Hacard F, Subtil F, Nicolas J-F, et al. Le médecin généraliste face à la prise en charge de « l'allergie au médicament » : un éclairage sur la pratique actuelle en région Rhône-Alpes, et perspectives d'amélioration. *Rev Fr Allergol* 2016;56:401–6.
- [9] Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:59.
- [10] Haouichat H, Guénard L, Bourgeois S, Pauli G, de Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:779–792.
- [11] Paupe J, Le Bourgeois M, Bidat E. Médicaments injustement exclus. Tests de réintroduction. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996;36:155–161.
- [12] Ponvert C, Mazeyrat R, Scheinmann P, Paupe J, De Blic J. Exploration allergologique des réactions aux betalactamines chez l'enfant: résultats d'une étude de 50 cas, comportant des tests cutanés à lecture immédiate, des RAST et des tests de réintroduction par voie orale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996;36:162–175.
- [13] Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1148–53.

- [14] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical Experience With Penicillin Skin Testing in a Large Inner-City STD Clinic. *JAMA* 1993;270:2456–63.
- [15] Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:76–81.
- [16] Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:273–9.
- [17] Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:807–12.
- [18] Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F-B, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Médecine/Sciences* 2003;19:327–336.
- [19] 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;113:832–6.
- [20] Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:450–455.
- [21] Ponvert C, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1999;39:455–467.
- [22] Netgen. Allergies aux bêtalactamines chez l'enfant. *Rev Médicale Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-154/Allergies-aux-betalactamines-chez-l-enfant> (accessed November 28, 2019).
- [23] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–37.
- [24] HAS. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie oct. 2013 .
- [25] Ring J, Messmer K. INCIDENCE AND SEVERITY OF ANAPHYLACTOID REACTIONS TO COLLOID VOLUME SUBSTITUTES. *The Lancet* 1977;309:466–9.
- [26] Ponvert C. Grands principes du diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:292–297.
- [27] Bousquet P-J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:626–32.
- [28] Macy E, Poon K-Y T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects. *Am J Med* 2009;122:778.e1-778.e7.
- [29] Asero R. Detection of Patients with Multiple Drug Allergy Syndrome by Elective Tolerance Tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:185–8.

- [30] Birnbaum J, Vervloet D. Allergie aux pénicillines. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997;37:29–35.
- [31] Guillet C, Hasler S, Schmid-Grendelmeier P. Anaphylaxie: de l'urticaire jusqu'au choc anaphylactique. *Forum Méd Suisse* 2020;20:312–6.
- [32] Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? /data/revues/07618425/00190002/260/2008.
- [33] 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;40:494–9.
- [34] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702–12.
- [35] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
- [36] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity: Skin tests for drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [37] Bourrain J-L. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 136, Elsevier; 2009, p. 661–667.
- [38] Johansson SGO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:218–30.
- [39] Lecture des tests épicutanés. *Ann Dermatol Vénérologie* 2009;136:606–9.
- [40] Thong BY-H, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity: *World Allergy Organ J* 2011;4:257–70.
- [41] 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;7:1876-1885.e3.
- [42] Bravo CM, Ortiz IL, Vázquez RG. Hypersensitivity to cefuroxime with good tolerance to other betalactams. *Allergy* 1995;50:359–61.
- [43] Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:14–28.
- [44] 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;7:2185-2191.e1.
- [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;6:1010-1018.e2.

- [46] Bernier C, Masbernard M. Évaluation d'un protocole de réintroduction médicamenteuse en 2 doses dans les hypersensibilités retardées aux bêtalactamines. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2019;146:A67.
- [47] Uguen P, Verdaguer M, Meurice J-C, Mulliez-Petitpas J. Enquête épidémiologique chez l'enfant suspect d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines ayant eu un test de réintroduction au CHU de Poitiers. *Rev Fr Allergol* 2017;57:268.
- [48] 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;72:552–61.
- [49] Bousquet P-J, Rance F, Deschildre A, de Blay F, Lefrant J-Y, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:323–32.
- [50] Bernède A, Pralong P, Chérih C, Breton A-L, Nicolas J-F, Bérard F. Anaphylaxie à l'amoxicilline 31ans après le dernier accident. *Rev Fr Allergol* 2014;54:451–3.
- [51] Giamarchi D, Guilleminault L, Didier A. Valeur prédictive négative des tests cutanés aux betalactamines solubles commerciales. *Rev Fr Allergol* 2020;60:343.
- [52] 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;65:327–32.
- [53] Ouazana A, François M, Pung R, Dona M, Jami A. Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Étude qualitative. *Rev Fr Allergol* 2015;55:13–22.
- [54] Baron A, Pipet A, Colas H, Magnan A, Bernier C. Évaluation d'un protocole de ré-introduction médicamenteuse chez l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2015;142:S431–2.
- [55] Demoly P, Bosse I, Bouteloup F, De Blay F, Didier A, Dumur J-P, et al. L'offre de soins en allergologie en 2011. *Rev Fr Allergol* 2011;51:64–72.

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire ENDA (d'après [33])

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR :

Nom : Centre : Date :

PATIENT :

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

PLAINTES ACTUELLES :

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

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

SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

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

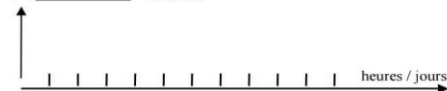
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....

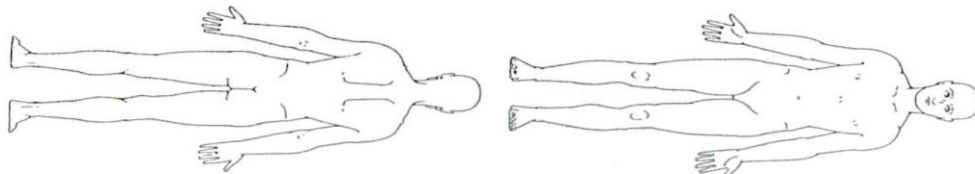
FACTEURS FAVORISANTS:

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

EVOLUTION: Intensité



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



généralisé

SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

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

SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

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

SYMPTOMES PSYCHIQUES:

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

SYMPTOMES ASSOCIES:

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

Oedème: --> Localisation/s:.....

- Perte de connaissance
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES:

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

IMPLICATION D'AUTRES ORGANES:

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

-
-
-
-

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE (suite)

MEDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLEME :

.....

MEDICAMENTS SUSPECTES:

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

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

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

MEDICAMENTS EN COURS: Antihistaminiques: β-Bloquants:

- Autres médicaments:
-
-

HISTOIRE PERSONNELLE :

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

.....

2) ANTECEDENTS :

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

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

.....

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

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

.....

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

- Rubéole Rougeole Hépatite B Diphtérie Autres:

HISTOIRE FAMILIALE :

Allergies / Allergies médicamenteuses :

.....

AUTEUR : Nom : BUISSET

Prénom : CHARLES

Date de Soutenance : 17/12/2020

Titre de la Thèse : Prévalence de l'allergie à la pénicilline chez les patients étiquetés comme allergiques.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Allergologie

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Pénicilline / Prévalence / Allergie / Facteurs prédictifs

Résumé :

Contexte : La majorité des patients qui se déclarent allergiques à la pénicilline sont contre-indiqués aux Bêta-lactamines (BL) par extension et le diagnostic d'allergie est rarement porté avec certitude, menant à une résistance accrue aux antibiotiques et aux surcoûts des soins de santé. Nous avons étudié la prévalence de l'allergie à la pénicilline chez les patients étiquetés comme allergiques.

Matériel et Méthodes : Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients adressés, consécutivement entre Janvier 2015 et Décembre 2019 dans le service d'allergologie de l'Hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, pour suspicion d'allergie à la pénicilline ont été recrutés. Nous avons inclus les patients ayant réalisé les tests cutanés (TC) et les tests de provocation (TP) si les TC étaient négatifs, après une réaction clinique d'allure allergique à la pénicilline. L'anamnèse, les antécédents médicaux, les résultats des TC ont été collectés dans le dossier patient. L'allergie était confirmée lorsqu'un TC ou TP était positif.

Résultats : Parmi les 407 patients inclus, une allergie a été diagnostiquée chez 50 patients, soit 12,3% (IC95% [9,3% ; 16,0%]). Parmi les 50 patients allergiques, 31 (62%) allergies étaient de type Ig-E médiée et 19 (38%) allergies étaient de type retardé. Le groupe d'étude était jeune (âge moyen « au moment des tests » : 27,8 ans). L'âge « au moment de la réaction » était le seul facteur prédictif de l'allergie retrouvé. L'augmentation d'un an de l'âge au moment de la réaction multipliait par 1,03 la probabilité d'une allergie à la pénicilline (IC95% [1,02 ; 1,05]). Ceci signifie qu'une augmentation de dix ans de l'âge au moment de la réaction multiplie par 1,36 la probabilité d'une allergie à la pénicilline (augmentation de 36%). La valeur prédictive négative des TC est très satisfaisante, 95,2% (IC95% [92,5% ; 97,1%]), encore meilleure pour la réaction immédiate au test de provocation: 97,1% (IC95% [94,8% ; 98,5%]).

Conclusion : Le diagnostic par excès des patients allergiques aux pénicillines et BL par extension, dans une population à prédominance jeune, suggère qu'une attention particulière doit être portée à l'identification de ces patients.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Asseseurs : Monsieur le Professeur François DUBOS

Madame le Docteur Anita TILLY

Madame le Docteur Christine DELEBARRE