

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence de l'allergie croisée aux céphalosporines  
chez les patients allergiques à la pénicilline  
entre 2015 et 2019, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 18 février 2021  
à 16 heures au Pôle Formation

**par Pauline SAUVAGE**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE**

**Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC**

**Madame la Professeure Marie-Laure CHARKALUK**

**Directrice de thèse :**

**Madame la Docteure Christine DELEBARRE**

---

# **AVERTISSEMENT**

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

# TABLE DES MATIÈRES

AVERTISSEMENT.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	6
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES ANNEXES.....	10
RÉSUMÉ.....	11
INTRODUCTION.....	12
1. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	12
1.1. <i>État des lieux épidémiologique</i> .....	12
1.2. <i>Les Béta-lactamines</i> .....	14
2. ALLERGIE CROISEE AUX CEPHALOSPORINES CHEZ LES PATIENTS ALLERGIQUES AUX PENICILLINES.....	19
2.1. <i>Réaction immunitaire</i> .....	19
2.2. <i>Propriétés antigéniques</i> .....	22
2.3. <i>Réaction clinique</i> .....	25
3. EXPLORATIONS ALLERGOLOGIQUES.....	27
3.1. <i>Le patch-test (PT)</i> .....	28
3.2. <i>Le prick-test (SPT)</i> .....	29
3.3. <i>L'intradermoréaction (IDR)</i> .....	30
3.4. <i>Le test de provocation orale (TPO)</i> .....	31
3.5. <i>Les tests in vitro</i> .....	32
4. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	33
4.1. <i>Objectif principal</i> .....	33
4.2. <i>Objectif secondaire</i> .....	33

<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>34</b>
1. METHODE. ....	34
2. TECHNIQUE DE RECUEIL DES DONNEES. ....	34
2.1. <i>Population</i> .....	34
2.2. <i>Données collectées</i> .....	35
2.3. <i>Critères de jugement</i> .....	36
3. ANALYSE STATISTIQUE DE L'ETUDE.....	37
3.1. <i>Réalisation de l'analyse statistique</i> .....	37
3.2. <i>Analyse statistique des objectifs</i> .....	37
4. ASPECT ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE. ....	38
4.1. <i>Comité Interne d'Éthique de la Recherche (CIER)</i> .....	38
4.2. <i>Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)</i> .....	38
4.3. <i>Informations des participants</i> .....	39
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>40</b>
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION. ....	40
2. OBJECTIF PRINCIPAL : PREVALENCE DE L'ALLERGIE CROISEE AUX CEPHALOSPORINES CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE ALLERGIE VRAIE A LA PENICILLINE. ....	44
3. OBJECTIF SECONDAIRE : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE ALLERGIE CROISEE.....	45
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>50</b>
1. DISCUSSION AUTOUR DES RESULTATS DE L'ETUDE.....	50
1.1. <i>La prévalence</i> .....	50
1.2. <i>Rôle des chaines latérales</i> .....	51
1.3. <i>Rôle des tests cutanés</i> .....	52
2. VALIDITE DE L'ETUDE. ....	54
2.1. <i>Forces de l'étude</i> .....	54
2.2. <i>Faiblesses de l'étude</i> .....	55

<b>CONCLUSION .....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>58</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>63</b>

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AA</b>	Acide aminé
<b>AAAAI</b>	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
<b>AAP</b>	<i>American Academy of Pediatrics</i>
<b>ANSES</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>BL</b>	Béta-lactamines
<b>BPO</b>	Benzylpenicilloyl
<b>CIER</b>	Comité Interne d'Éthique de la Recherche
<b>CNIL</b>	Commission nationale de l'informatique et des libertés
<b>C1G</b>	Céphalosporine de première génération
<b>C2G</b>	Céphalosporine de deuxième génération
<b>C3G</b>	Céphalosporine de troisième génération
<b>C4G</b>	Céphalosporine de quatrième génération
<b>C5G</b>	Céphalosporine de cinquième génération
<b>DDJ</b>	Dose définie journalière
<b>DRESS</b>	<i>Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>
<b>EAACI</b>	<i>European academy of allergy and clinical Immunology</i>

<b>EMP</b>	Exanthème maculo-papuleux
<b>ENDA</b>	<i>European Network for Drug Allergy</i>
<b>HS</b>	Hypersensibilité
<b>HSI</b>	Hypersensibilité immédiate
<b>HSM</b>	Hypersensibilité médicamenteuse
<b>HSR</b>	Hypersensibilité retardée
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ICDRG</b>	<i>International Contact Dermatitis Research Group</i>
<b>IDR</b>	Intradermoréaction
<b>IgE</b>	Immunoglobuline de type E
<b>IL</b>	Interleukine
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>Méd</b>	Médiane
<b>Min-Max</b>	Minimum-Maximum
<b>Moy</b>	Moyenne
<b>NA</b>	Négatif
<b>NET</b>	Nécrolyse épidermique toxique
<b>NR</b>	Non réalisé
<b>PEAG</b>	Pustulose exanthématique aigue généralisée
<b>PLP</b>	Protéines liant la pénicilline

<b>PT</b>	Patch-test
<b>Q1-Q3</b>	Premier quartile – Troisième quartile
<b>SJS</b>	Syndrome de Stevens-Johnson
<b>SPT</b>	Skin prick-test
<b>TAB</b>	Test d'activation des basophiles
<b>TC</b>	Tests cutanés
<b>TPO</b>	Test de provocation orale
<b>VPN</b>	Valeur prédictive négative
<b>EC</b>	Écart-type

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPARTITION EN POURCENTAGE DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN SECTEUR DE VILLE, 2016 (4). .....	14
FIGURE 2 : CYCLE BETA-LACTAME COMMUN (D'APRES (18)). .....	14
FIGURE 3 : STRUCTURE CHIMIQUE DES DIFFERENTS ANTIBIOTIQUES (5). .....	15
FIGURE 4 : COMPLEXE ENZYME-SUBSTRAT INSTABLE (D'APRES (17)). .....	17
FIGURE 5 : STRUCTURE DE BASE DES CEPHALOSPORINES (18). .....	18
FIGURE 6 : PROPOSITION DE DETERMINANTS ANTIGENIQUES DE LA REACTION D'HS AUX PENICILLINES (25). .....	23
FIGURE 7: HYPOTHESE PROPOSEE DE DETERMINANTS ANTIGENIQUES DE LA REACTION D'HS AUX CEPHALOSPORINES (25). .....	24
FIGURE 8 : CHRONOLOGIE DES HS ALLERGIQUES (21). .....	26
FIGURE 9 : GRILLE DE LECTURE DU PATCH-TEST SELON L'ICDRG (42). .....	29
FIGURE 10 : CONCENTRATIONS MAXIMALES NON IRRITANTES RECOMMANDEES POUR LA REALISATION DES TESTS CUTANES AUX BETA-LACTAMINES SELON L'EAACI (22). .....	30
FIGURE 11 : DIAGRAMME DE FLUX (PREMIERE PARTIE DE L'ETUDE : PENICILLINES). .....	40
FIGURE 12 : DIAGRAMME DE FLUX (SECONDE PARTIE DE L'ETUDE : CEPHALOSPORINES). ...	42
FIGURE 13 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION (VARIABLES QUALITATIVES). .....	43
FIGURE 14 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION (VARIABLES QUANTITATIVES). .....	44
FIGURE 15 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION AVEC REACTION CROISEE. ....	47
FIGURE 16 : TABLEAU DESCRIPTIF RECAPITULATIF DES 3 PATIENTS AYANT UNE ALLERGIE CROISEE AUX CEPHALOSPORINES. ....	49

# LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF DES CHAINES LATERALES R1 ET R2 DES BETA-LACTAMINES (16).....	63
ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS (22).....	64
ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DE RING ET MESSMER MODIFIEE (37). ....	65
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE ENDA (40). ....	66

# RÉSUMÉ

**INTRODUCTION** : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la prévalence des allergies croisées aux céphalosporines chez les patients allergiques à la pénicilline. Face à une suspicion d'allergie à cet antibiotique, l'exclusion de la classe des bêta-lactamines était jusqu'alors souvent réalisée d'emblée, ce qui pose à ce jour un problème de santé publique. Désormais un bilan allergologique systématique est recommandé avec recherche de réactivité croisée aux céphalosporines.

**MÉTHODE** : Une étude rétrospective observationnelle, a été réalisée de Janvier 2015 à Décembre 2019 dans le service d'allergologie de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Nous avons inclus les patients allergiques à la pénicilline, avec recherche d'allergie croisée aux céphalosporines (diagnostic par TC et TPO si TC négatifs).

**RÉSULTATS** : Parmi les 63 patients inclus, une allergie croisée aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) a été diagnostiquée chez 3 patients, soit 4,8 %. (IC95% = [1.6% ; 13.1%]). Un patient présentait un patch-test positif (TPO non souhaité), un patient présentait un patch-test douteux et un TPO positif, un patient présentait un TPO positif avec des TC négatifs. L'âge moyen au moment du TPO était de 41.6 ans, tandis que l'âge moyen au moment de la réaction était de 37.3 ans.

**CONCLUSION** : En dehors de la situation d'urgence, un bilan allergologique complet, allant si nécessaire jusqu'au TPO, est indispensable en cas d'allergie à la pénicilline et nécessite une réintroduction progressive des céphalosporines en préconisant les C3G.

# INTRODUCTION

## 1. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES.

### 1.1. État des lieux épidémiologique

La consommation moyenne des antibiotiques au sein des pays de l'Union Européenne est, d'après l'ANSES (novembre 2017) de 21,9 DDJ (dose définie journalière) pour 1 000 habitants par jour pour le secteur de ville (1).

Avec 30,3 DDJ/1 000 h/jour, la France, très au-dessus de la moyenne européenne, se situe au 3ème rang des pays les plus consommateurs, derrière la Grèce et Chypre.

Malgré le plan de prévention mis en place en 2010 par l'ANSM, sous l'égide du ministère chargé des Solidarités et de la Santé (journées de sensibilisation au bon usage des antibiotiques, ressources en ligne, rapports fréquents sur les classes d'antibiotiques « critiques »), la consommation globale d'antibiotique a augmenté de 5,6 %, au profit des bêta-lactamines (2).

Celles-ci sont proposées en première intention pour les infections respiratoires hautes de l'enfant et de l'adulte, selon les dernières recommandations de prescriptions de 2011 de la Société Française d'Infectiologie (3).

C'est pourquoi les BL les plus communément utilisées (pénicillines et associées) représentent 65,2 % de la consommation d'antibiotiques en ville, auxquels s'ajoutent 6,4% (autres BL). La figure 1 ci-dessous, donne une représentation schématique de la situation (4).

Les allergies aux BL sont les plus fréquentes des allergies aux antibiotiques : 10 % de la population générale serait étiquetée « allergique » aux pénicillines (5,6).

D'après certaines sources (7–9), cette qualification se fait souvent à tort. En effet, seuls 10 à 15% de ces patients seraient réellement allergiques.

Or, selon une étude réalisée en région Rhône-Alpes (10), sur 276 médecins généralistes interrogés, un bilan allergologique est demandé par seulement 56 % d'entre eux devant une suspicion d'allergie aux pénicillines. En pratique, l'éviction de toute la classe médicamenteuse des bêta-lactamines est souvent réalisée en cas d'allergie suspectée, malgré une symptomatologie douteuse et l'absence de critères diagnostiques. Cet excès de prudence a un impact sur le coût des dépenses mais aussi sur l'altération du microbiote, la récurrence d'épisode infectieux et l'émergence de résistances (11).

Afin d'améliorer cette situation, en cas d'allergie, un bilan allergologique systématique est recommandé avec recherche de réactivité croisée (présence d'un épitope commun entre plusieurs molécules de la même classe) et identification d'une alternative thérapeutique (5,12).

Si l'allergie à la pénicilline est confirmée, **les céphalosporines de première, deuxième ou le plus souvent de troisième génération (C1G, C2G ou C3G) sont l'alternative médicamenteuse la plus utilisée** (13,14). Les C4G et C5G sortent du spectre de ce travail. Elles seront cependant citées en fin de thèse.

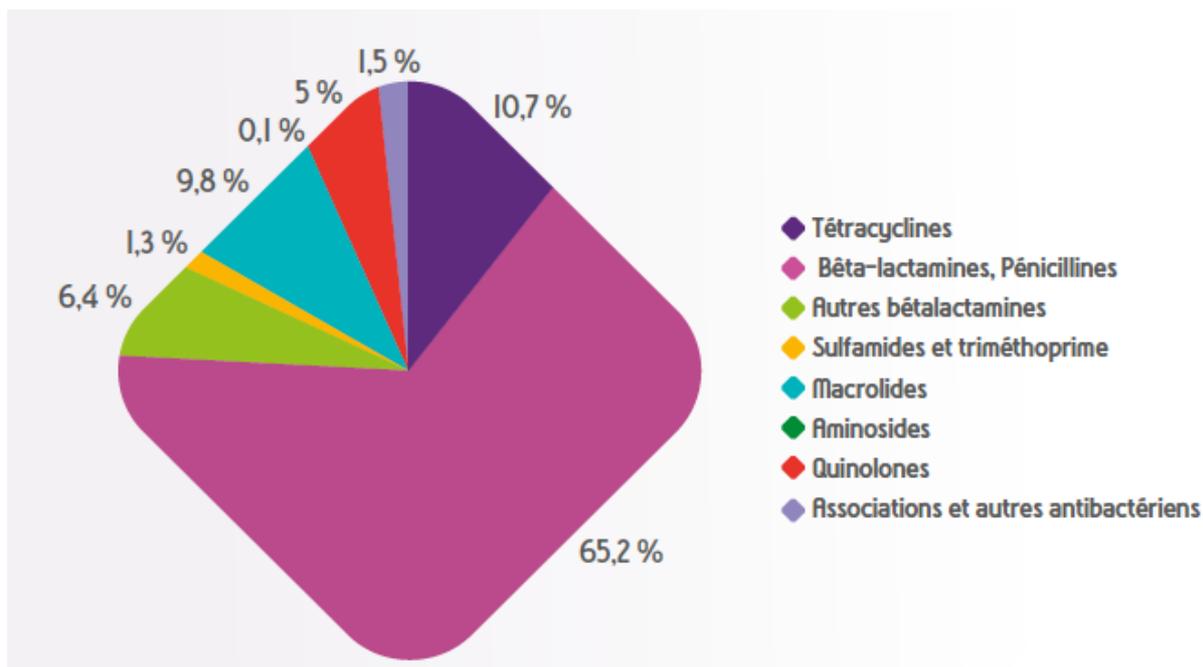


Figure 1 : Répartition en pourcentage de la consommation d'antibiotiques en secteur de ville, 2016 (4).

## 1.2. Les Bêta-lactamines

### 1.2.1.1. Structure chimique commune

La famille des BL comprend 4 catégories : les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames. Ces molécules ont comme caractéristique commune la présence d'un cycle bêta-lactame, indispensable à l'activité antibiotique.

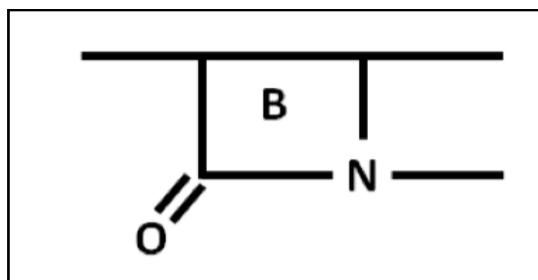
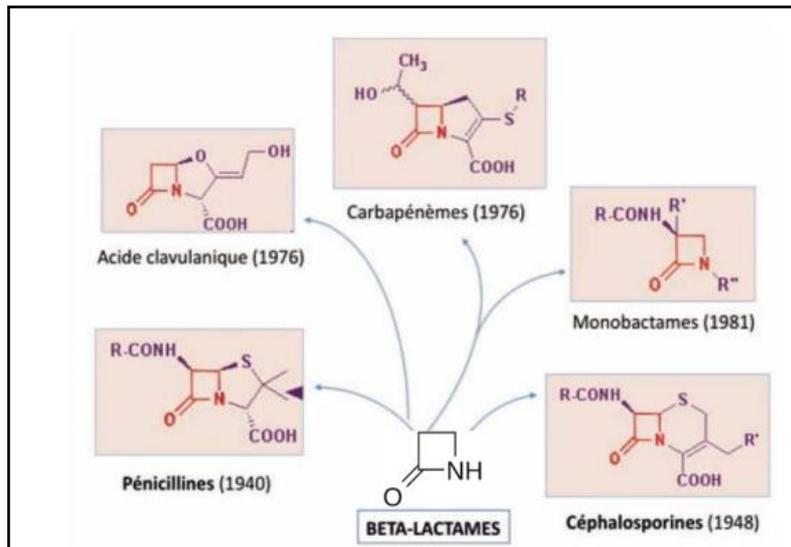


Figure 2 : Cycle bêta-lactame commun (d'après (18)).



**Figure 3 : Structure chimique des différents antibiotiques (5).**

Le noyau bêta-lactame est composé d'un atome d'azote et de trois atomes de carbone.

Il s'agit d'un squelette azetid-2-one (en rouge sur le tableau ci-dessus).

A ce noyau bêta-lactame est associé un cycle thiazolidine pour les pénicillines et un cycle dihydrothiazine pour les céphalosporines.

Les monobactames ne possèdent qu'un seul noyau, le noyau bêta-lactame.

Une chaîne latérale R1 variable vient s'ajouter à ce noyau. Une deuxième chaîne latérale R2 variable vient également s'accoler au cycle dihydrothiazine pour les céphalosporines. Chaque BL possède une ou deux chaînes latérales, plus ou moins identiques.

Enfin, les carbapénèmes ont de nombreuses similitudes avec les pénicillines à la différence que le noyau bêta-lactame est attaché à un anneau composé de cinq atomes de carbone et un atome de soufre attaché à C2 (15).

Les particularités structurales de chaque sous-classe de BL vont leur conférer des propriétés antibactériennes propres ainsi que des caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques.

Leurs chaînes latérales porteront la plupart du temps les propriétés allergiques du produit. Elles nous renseigneront sur la capacité à présenter entre elles une allergie croisée (16) (**Annexe 1**).

#### 1.2.1.2. **Mode d'action commun**

La survie d'une bactérie dépend essentiellement de l'intégrité de sa paroi, elle est constituée de peptidoglycanes (qui correspondent à une répétition de N-acétylglycosamine et de N-acétylmuramique constitués de plusieurs acides aminés : notamment D-Ala D-Ala).

Les BL possèdent une similitude structurale avec ces 2 AA bactériens, elles vont agir comme des inhibiteurs de la transpeptidase en s'y fixant par l'intermédiaire de protéines liant les pénicillines (PLP).

Il y a donc formation d'un complexe enzyme-substrat instable entre la BL et l'enzyme permettant la synthèse du peptidoglycane de la paroi, ce qui provoque l'interruption de sa production, l'arrêt de sa croissance puis une lyse bactérienne (17).

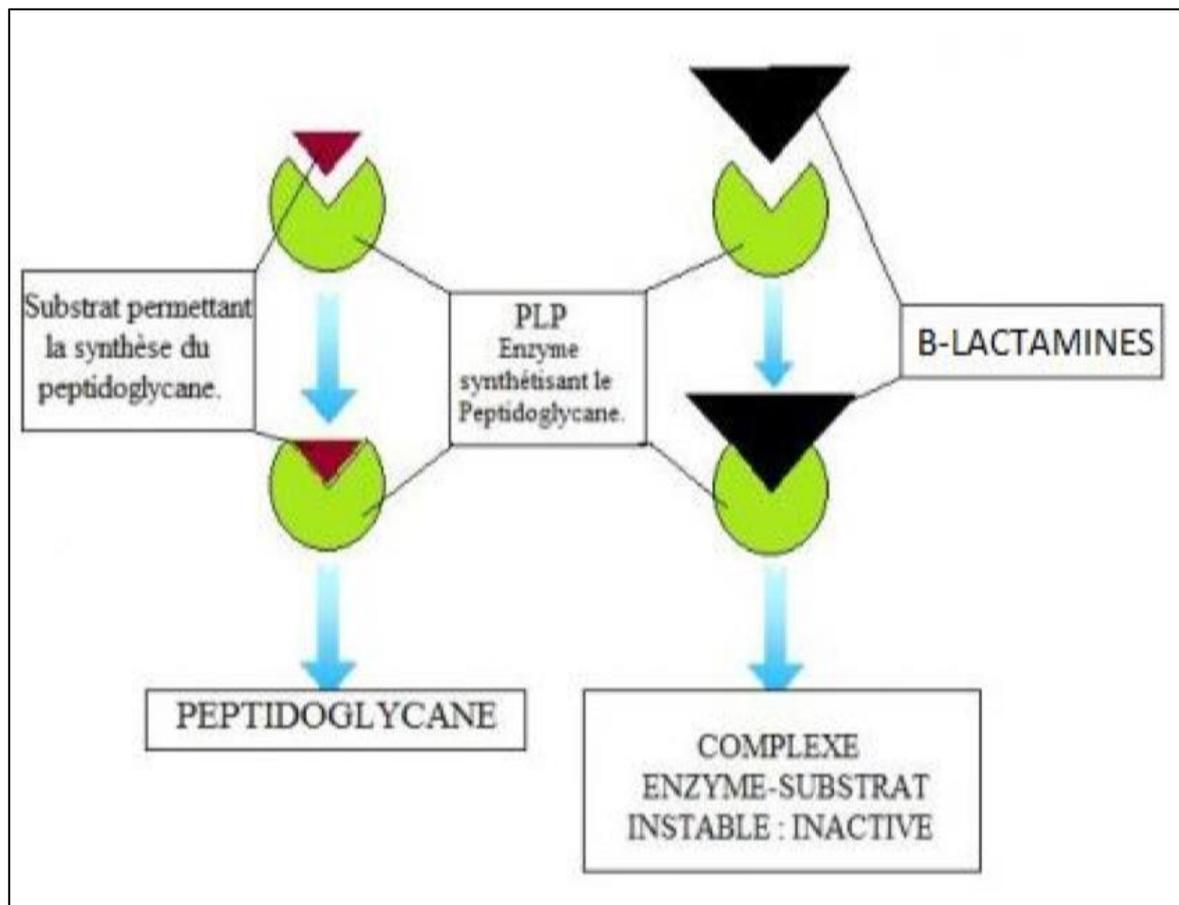


Figure 4 : Complexe enzyme-substrat instable (d'après (17)).

### 1.2.1.3. Particularités des céphalosporines

Les céphalosporines utilisées de nos jours découlent de la céphalosporine C.

Cette molécule initiale ne pouvait pas induire une activité antibactérienne suffisante.

La modification des chaînes latérales de ce composé permet une structure nettement plus efficace.

Toutes les céphalosporines sont obtenues par hémisynthèse à partir d'une structure chimique : l'acide 7 aminocéphalosporanique (7-ACA).

Celui-ci est proche du noyau pénicilline, l'acide 6-aminopenicillanique (6-APA).

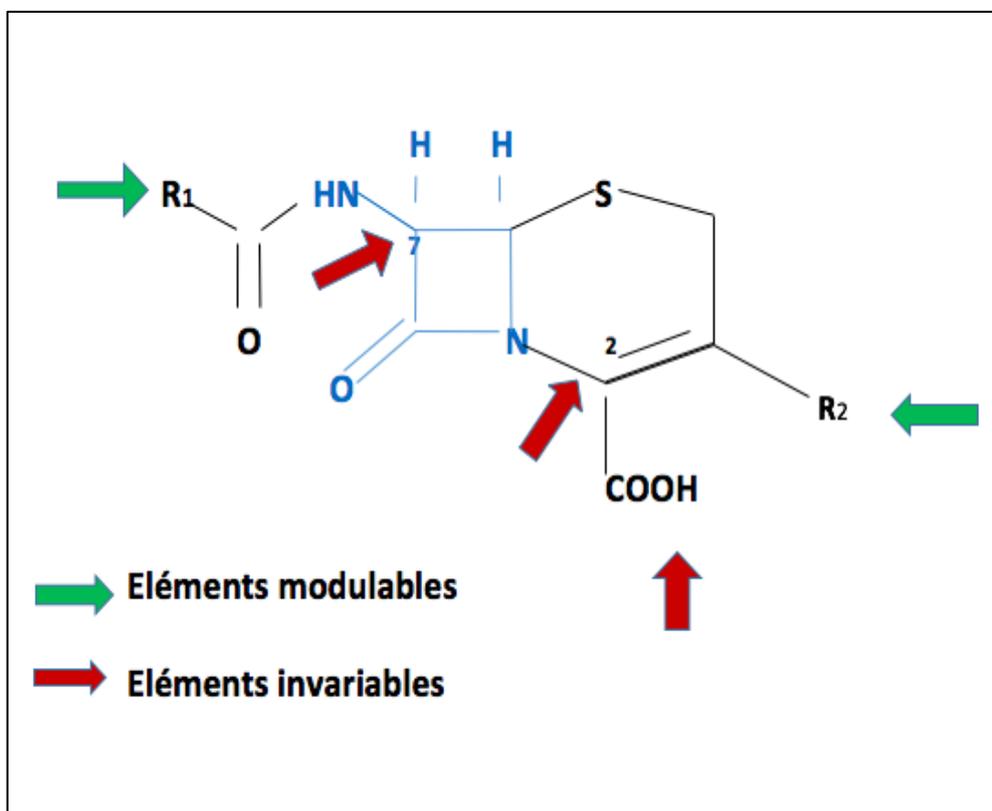
La structure de base d'une céphalosporine est la suivante (figure 5) :

- Un cycle bêta-lactame (commun à toutes les céphalosporines et les BL).
- Une fonction carboxylique en position 2.
- Une double liaison entre les positions 2 et 3.
- Une chaîne acylaminée en position 7.

Les modifications structurales des céphalosporines se font au niveau de la chaîne latérale R1 (position 7) ou la chaîne R2 (position 3).

Selon leur délai d'apparition chronologique, les céphalosporines sont regroupées en plusieurs générations.

Les premières générations présentent des différences au niveau de la chaîne latérale R1, alors que les générations les plus récentes ont des différences sur les deux chaînes latérales R1 et R2.



## 2. ALLERGIE CROISEE AUX CEPHALOSPORINES CHEZ LES PATIENTS ALLERGIQUES AUX PENICILLINES.

### **2.1.Réaction immunitaire**

Le terme hypersensibilité médicamenteuse (HSM) est employé de manière générale lors de l'apparition de symptômes ou signes cliniques après l'exposition à un médicament (19,20).

Selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) (20), les réactions d'hypersensibilité aux BL vont regrouper :

- **Les hypersensibilités non allergiques** (effets indésirables des médicaments qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques, histaminolibération non spécifique).
- **Les hypersensibilités allergiques** (immédiates ou retardées, ayant un mécanisme immunologique prouvé).

Une allergie médicamenteuse est donc une réaction d'HSM pour laquelle un mécanisme immunologique a été identifié selon la classification de Gell et Coombs (21) (**Annexe 2**).

Toutefois nous développerons essentiellement deux types de manifestations les plus retrouvées : les IgE dépendantes (HS type I) et celles qui impliquent les cellules T (HS type IV) (21).

### 2.1.1.1. Hypersensibilité médicamenteuse de type I

Il s'agit d'une réaction immédiate après l'ingestion du médicament (classiquement dans l'heure et jusqu'à 6 heures suivant l'exposition à l'allergène) (22). Le délai peut être plus court selon la voie d'administration.

L'hypersensibilité de type I est définie par deux étapes (21) :

- La sensibilisation à l'allergène : La première rencontre entre le système immunitaire et l'allergène engendre une synthèse d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'allergène par les lymphocytes B. Elle est asymptomatique.
- La réactivation de l'immunité : Une deuxième rencontre avec l'allergène provoque une réactivation rapide du système immunitaire. Il s'agit de la phase symptomatique de la réaction allergique.

Cette réponse rapide est la conséquence de différentes étapes :

- Pontage des IgE spécifiques préalablement fixées sur les récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes et des basophiles désormais « armés », avec l'antigène.
- Libération de médiateurs préformés (histamine principalement à l'origine des signes immédiats) puis néoformés à l'origine des signes plus tardifs (prostaglandines, leucotriènes, cytokines telles que TNF alpha, IL1, IL3, IL4, IL5, IL6, IL10).
- Action sur les muscles lisses et les vaisseaux.
- Vasodilatation et bronchoconstriction.
- Manifestations cliniques (développées ci-dessous dans la partie réaction clinique).

#### 2.1.1.2. Hypersensibilité médicamenteuse de type IV

Il s'agit d'une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (lymphocyte T-médiée) avec un délai de plus de 6h après l'administration de la molécule, par définition.

Lors de la première exposition, l'allergène est présenté au lymphocyte T, par l'intermédiaire de la cellule dendritique, entraînant une différenciation lymphocytaire en LT mémoires et LT cytotoxiques (21,23,24).

La réexposition à l'allergène entraîne différentes étapes :

- Réveil des lymphocytes T sensibilisés par le précédent contact (LT mémoires).
- Interaction de ceux-ci avec les macrophages et les lymphocytes T cytotoxiques.
- Sécrétion de médiateurs inflammatoires (cytokines telles que TNF-B, IL3, IL4, chimiokines telles que IL8) par le macrophage, à l'origine des symptômes. La sécrétion de cytokines pro inflammatoires augmente l'activité des cellules T initiatrices.

Il existe un risque d'amplification de la réaction immunitaire entraînant de potentielles lésions tissulaires et vasculaires graves.

Le temps de latence entre l'exposition au médicament et la réaction clinique (temps de prolifération lymphocytaire) ainsi que la gravité potentielle des réactions imposent un bilan allergologique prudent avec une double lecture des tests cutanés et des réintroductions médicamenteuses en deux temps.

Il semble également exister des réactions intermédiaires dites « non-immédiates accélérées » décrites dans la partie réaction clinique.

## 2.2. Propriétés antigéniques

### 2.2.1.1. Allergie aux pénicillines

Les déterminants antigéniques de la réaction d'HS aux pénicillines sont désormais bien connus (25).

Anciennement utilisés pour la réalisation des tests cutanés à la pénicilline, ils ne sont désormais plus commercialisés en France. Pour plus de précision, nous les décrivons cependant ci-dessous.

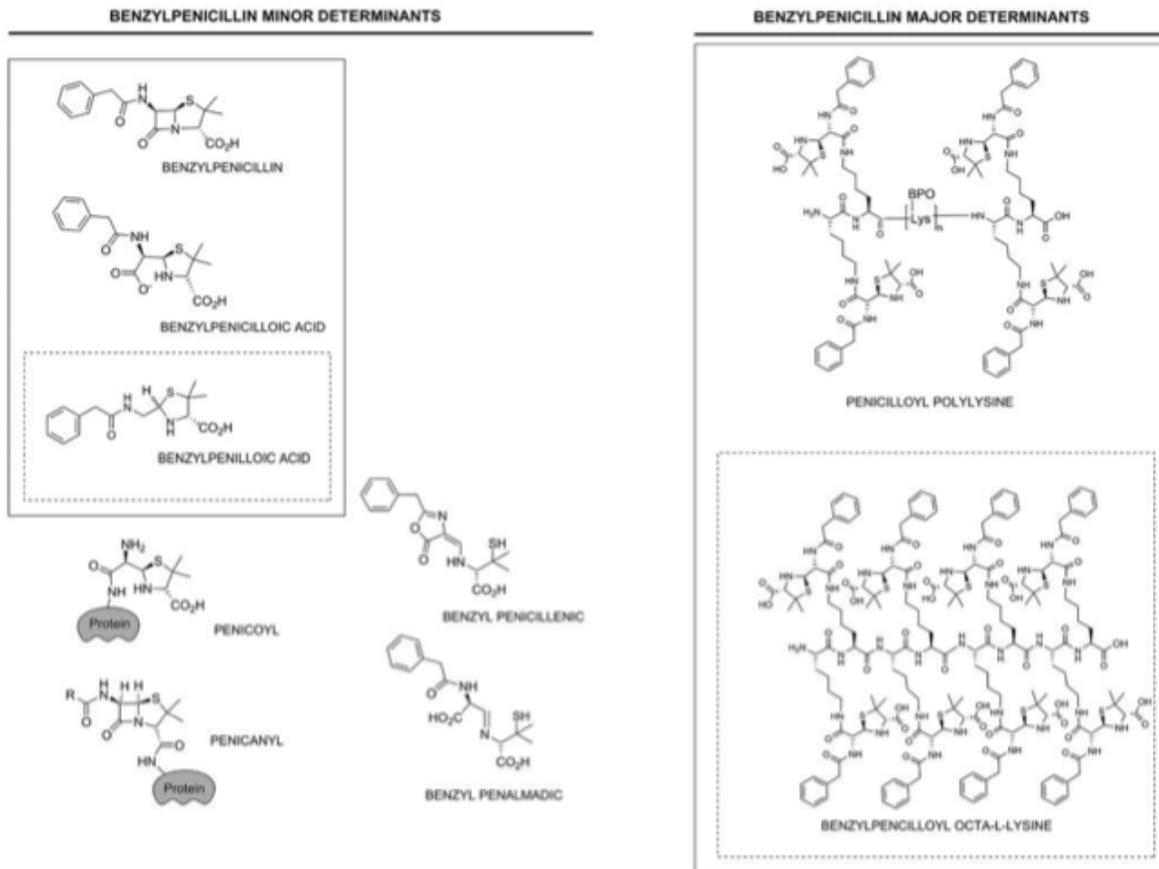
Ces déterminants sont dérivés de la structure de l'anneau bêta-lactame ou d'une chaîne latérale (26) après dégradation de la molécule par ouverture du noyau.

- Le déterminant majeur : le BPO (benzylpenicilloyl) est le principal produit de dégradation immunogène (95 %) (12,25–27).
- Les déterminants mineurs (5%) sont issus d'autres produits de dégradation de la pénicilline après isomérisation en acide pénicillénique. On retrouve principalement le « pénicillanyl » et le « pénicillénate » (12,25–27).

Les déterminants antigéniques mineurs, sont à l'origine de réactions médiées par les 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 (5).

Désormais les tests cutanés allergologiques sont réalisés avec les pénicillines semi-synthétiques telles que les aminopénicillines, permettant un meilleur diagnostic des patients ayant une réaction vis-à-vis des chaînes latérales.



**Figure 6 : Proposition de déterminants antigéniques de la réaction d'HS aux pénicillines (25).**

### 2.2.1.2. Allergie croisée aux céphalosporines

Leurs déterminants antigéniques sont actuellement moins bien connus que pour les pénicillines (28).

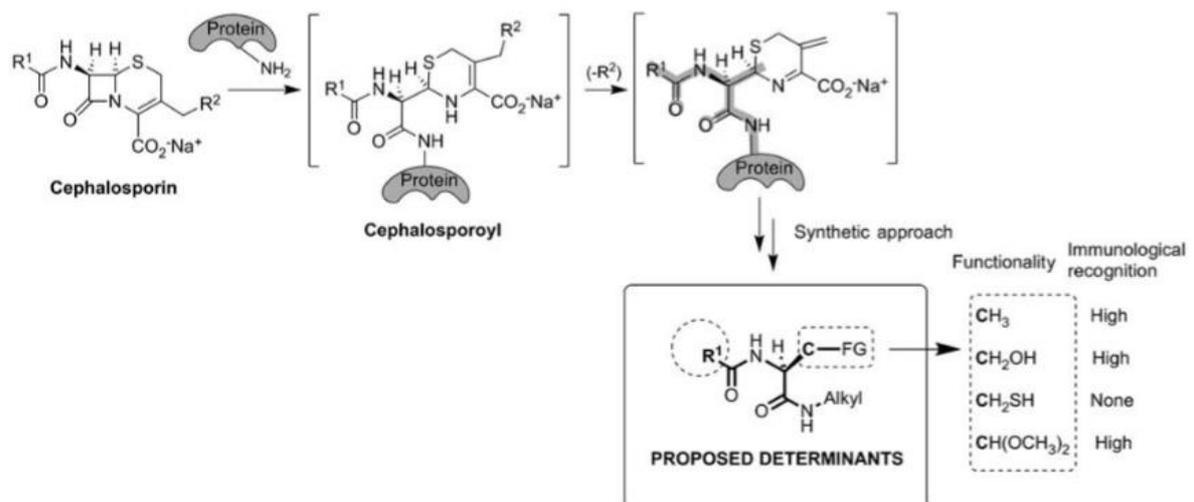
Malgré leur cycle bêta-lactame commun, les pénicillines et les céphalosporines présentent plusieurs différences structurales, rendant leur dégradation différente.

- Les céphalosporines possèdent deux chaînes latérales R1 et R2, en position 7 et en position 3, qui modifient leurs propriétés pharmacocinétiques.
- Le noyau spécifique de la céphalosporine est un dihydrothiazine à six atomes (5 pour les pénicillines), ce qui lui permet de se dégrader très rapidement.

Leurs produits de dégradation (métabolites instables) ne présentent généralement aucune similarité structurale avec le déterminant majeur ou les déterminants mineurs des pénicillines (29–31).

Le rôle de la chaîne latérale des céphalosporines en tant que déterminant antigénique majeur est maintenant largement reconnu (32).

L'allergie croisée entre les céphalosporines et les pénicillines serait donc due plus fréquemment à une similarité de structure des chaînes latérales, plutôt qu'au noyau bêta-lactame (29–32).



**Figure 7: Hypothèse proposée de déterminants antigéniques de la réaction d'HS aux céphalosporines (25).**

En résumé, les patients développant une allergie IgE-médiée aux BL peuvent donc être allergiques aux épitopes allergéniques, provenant du noyau BL que l'on trouve dans toutes les BL (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) ou le plus souvent provenant des chaînes latérales du groupe R (16).

### 2.3.Réaction clinique

Les signes cliniques rencontrés lors des réactions d'hypersensibilité sont très hétérogènes. Ils vont dépendre de l'antibiotique incriminé, du type d'hypersensibilité mais également des particularités du patient.

- Lors d'une réaction d'HS de type I (immédiate), on peut noter la présence de signes variés comme une urticaire, un angio-œdème, un œdème de Quincke, un bronchospasme, un trouble digestif, un trouble hémodynamique allant jusqu'à engager le pronostic vital avec le choc anaphylactique. Ces signes apparaissent de façon isolée ou associée et ne sont pas spécifiques des réactions IgE-médiées (33).

L'incidence d'anaphylaxie sévère à la pénicilline serait estimée entre 0,015 et 0,004% avec un taux de mortalité d'environ 0.002% (34).

Pour classifier les réactions d'anaphylaxies immédiates par ordre de gravité, la classification de Ring et Messmer est fréquemment utilisée (35) (**Annexe 3**).

- Lors d'une réaction d'HS de type IV (retardée), on retrouve principalement des signes cliniques dermatologiques non sévères comme l'exanthème maculo-papuleux (EMP) (>80% des cas) ou une urticaire retardée (5 à 10% des cas) (36), d'évolution favorable en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement. Occasionnellement, des atteintes plus sévères peuvent survenir (24,37) comme la pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG), les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell, la nécrolyse épidermique toxique (NET). L'atteinte systémique la plus redoutée est le DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Cependant, la distinction entre les réactions d'HS de type I ou de type IV ne se fait pas si aisément. Certains tableaux cliniques « immédiats » IgE-médiés pouvant survenir de façon plus retardée et des réactions cliniques « retardées » Lymphocyte T-médiées pouvant survenir plus rapidement (8 à 24 heures), ainsi, il semble exister des réactions dites « non-immédiates accélérées » (12,21).

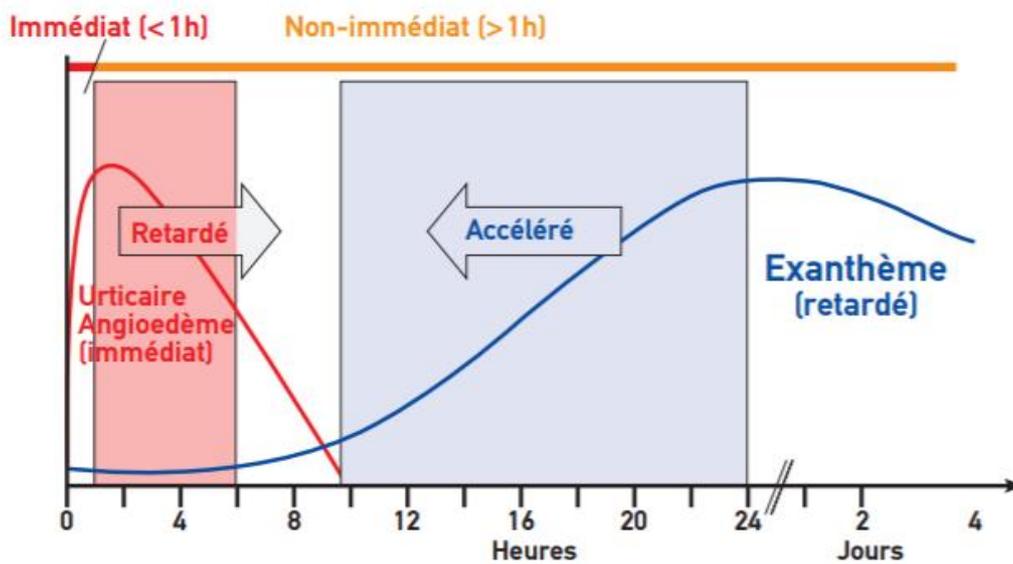


Figure 8 : Chronologie des HS allergiques (21).

### **3. EXPLORATIONS ALLERGOLOGIQUES.**

La démarche diagnostique à la recherche d'une allergie à la céphalosporine est comparable à celle effectuée pour les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines.

Le choix des tests allergologiques est fonction de l'histoire clinique.

L'European Network of Drug Allergy (ENDA) a élaboré un questionnaire standardisé (**Annexe 4**) afin de guider l'interrogatoire. Il comprend des données cliniques sémiologiques et chronologiques de la réaction supposée allergique et les résultats de toutes les investigations allergologiques (38).

**Les tests sont réalisés selon la séquence suivante :**

**- Tests cutanés :**

**Patch-test (PT) si réaction tardive,**

**Prick-test (SPT),**

**Intradermoréaction (IDR).**

**- Si les tests cutanés sont négatifs, un test de provocation orale (TPO) sera réalisé en milieu hospitalier, sous surveillance rapprochée.**

L'ensemble du bilan sera réalisé de préférence 4 à 6 semaines après la réaction initiale. En effet, ils peuvent être faussement négatifs s'ils sont réalisés trop tôt après la survenue de la réaction (39,40).

### 3.1. Le patch-test (PT)

Il est le moyen de référence pour explorer la réaction d'HS retardée ou lorsque la chronologie de la réaction n'est pas connue (40,41).

Les molécules antibiotiques à tester, (en poudre diluée au sérum physiologique), sont mises en place sur le support adapté (plaque adhésive comprenant des chambres en aluminium ou en plastique). Ces chambres, chargées des différentes molécules à tester, sont placées en latéro vertébral au contact de l'épiderme, pendant 48h, (pour une bonne diffusion), permettant une première lecture à 48 h de la pose suivie d'une seconde à 72h.

Le test est considéré positif si l'on constate la présence d'un érythème, d'un œdème, d'un prurit et/ou de lésions vésiculeuses (selon les règles de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)) (42) :

<b>Score</b>	<b>Interprétation</b>	<b>Lésion élémentaire</b>
<b>NT</b>	Non testé	Cotation d'un allergène manquant dans une série
<b>-</b>	Réaction négative	Absence de réaction
<b>+ ?</b>	Réaction douteuse	Érythème discret isolé
<b>+</b>	Réaction positive faible	Érythème, infiltration discrète et papules éventuelles

Score	Interprétation	Lésion élémentaire
++	Réaction positive importante	Érythème, œdème, papules et vésicules bien visibles
+++	Réaction positive très importante	Érythème intense, œdème et vésicules coalescentes ou bulles
IR	Aspect irritatif de la réaction	Œdème absent, aspect fripé, papules, pustules, hypopion, vésicules, pétéchies, nécrose

Figure 9 : Grille de lecture du patch-test selon l'ICDRG (42).

### 3.2. Le prick-test (SPT)

Il est utilisé en première intention en cas d'HS immédiate, IgE médiée. Il est facile à réaliser, rapide avec une grande spécificité (39).

La réactivité de la peau est tout d'abord testée grâce à un témoin positif (histamine à 10mg/ml) et un témoin négatif (sérum physiologique).

L'absence de réponse au témoin positif révèle la prise d'antihistaminique ou autre thérapeutique rendant l'interprétation impossible (corticoïdes, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques de type phénothiazines...) (22).

Le prick-test consiste à déposer une goutte de solution standardisée au niveau de la face antérieure de l'avant-bras et d'y effectuer une brèche épidermique à l'aiguille.

Après 20 minutes, on procède à la lecture du test : il est considéré comme positif si le diamètre de la papule du produit testé est supérieur de 3 mm à celui du témoin négatif.

Les concentrations maximales d'allergènes à utiliser pour les tests cutanés sont rappelées dans les recommandations portées par l'ENDA (43).

Selon les dernières recommandations de l'EAACI, la concentration maximale non irritante à utiliser pour certaines céphalosporines pourrait aller jusqu'à 20mg/ml, à l'exception de la Céfépime, ce qui permettrait d'augmenter la sensibilité du test (22,44).

<b>Haptènes</b>	<b>Concentration</b>
<b>Amoxicilline</b>	20 mg/mL
<b>Acide clavulanique</b>	20 mg/mL
<b>Céfépime</b>	2 mg/mL
<b>Autres céphalosporines</b>	20 mg/mL
<b>Aztréonam</b>	2 mg/mL

**Figure 10 : Concentrations maximales non irritantes recommandées pour la réalisation des tests cutanés aux bêta-lactamines selon l'EAACI (22).**

### **3.3.L'intradermoréaction (IDR)**

Elle permet de révéler à la fois une réaction immédiate et retardée (en fonction de son délai de lecture). Elle est généralement réalisée sur la face externe du bras (39).

Comme pour les SPT, il convient de réaliser au préalable un témoin positif (histamine à 10 mg/ml) et un témoin négatif (sérum physiologique) pour évaluer la réactivité de la peau.

Les intradermoréactions consistent en l'injection d'un petit volume (entre 0,02 et 0,05 ml) de solution allergénique dans le derme. Une papule primaire est immédiatement obtenue mesurant entre 4 à 6 mm de diamètre.

La concentration initiale du test peut varier de  $10^{-1}$  à  $10^{-4}$ . Elle est croissante jusqu'à l'obtention d'une réaction positive ou atteinte de la concentration maximale non irritante selon l'ENDA/EAACI (22,43).

Les recommandations européennes considèrent un test positif si le diamètre de la papule secondaire (à 20 minutes) augmente de 3 mm par rapport à la papule initiale.

Si la papule n'est pas ronde, une moyenne est réalisée : la longueur et la largeur de la papule sont mesurées, additionnées et divisées par deux.

Dans le diagnostic des allergies aux pénicillines l'IDR possède une sensibilité d'environ 70%, et une spécificité évaluée à plus de 95% (45).

Sa valeur diagnostique pour les céphalosporines est cependant moins bien validée que pour les pénicillines.

Lors des réactions retardées, l'IDR peut se positiver tardivement, le délai allant de quelques heures à quelques jours. Les critères de positivité et la lecture de l'IDR restent identiques.

### **3.4. Le test de provocation orale (TPO)**

Le test de provocation orale représente le « Gold standard » c'est à dire le test de référence pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse (21). Il consiste à administrer de façon contrôlée le médicament à dose progressivement croissante, afin d'établir ou d'exclure l'imputabilité de celui-ci.

Le TPO est réalisé uniquement en cas de tests cutanés négatifs, et pour valider l'utilisation d'une molécule en alternative thérapeutique en cas d'HS prouvée à un médicament de la même classe (46).

L'antibiotique peut être réintroduit sous différentes formes : per os ou injectable.

Compte tenu des risques, le test est réalisé dans un service spécialisé, avec un plateau technique et une équipe adaptée après évaluation de la balance bénéfique/risque.

Le TPO est contre-indiqué dans les réactions sévères mettant en jeu le pronostic vital (toxidermies sévères, anaphylaxies sévères).

Les protocoles de réintroduction du médicament peuvent être différents d'un centre à l'autre, malgré les recommandations. Les étapes, les doses introduites et les intervalles de temps entre chaque dose varient selon les habitudes de service (22,47).

### **3.5. Les tests in vitro**

Ils peuvent être utilisés en complément des tests cutanés. Les tests biologiques disponibles actuellement sont peu nombreux et leur reproductibilité doit encore être établie (48,49).

**Le dosage des IgE spécifiques** d'un médicament n'est disponible que pour certaines BL. Concernant les céphalosporines, celui-ci n'est réalisable que pour une C1G : le Céfaclor.

**Les tests d'activation des basophiles (TAB)** semblent prometteurs (50). Ils possèdent une bonne spécificité. Cependant, ces tests sont coûteux et peu d'études ont été publiées (48,49).

## **4. OBJECTIFS DE L'ETUDE.**

### **4.1.Objectif principal**

Évaluer la prévalence de l'allergie croisée aux céphalosporines chez les patients ayant une allergie vraie à la pénicilline, testés dans le service d'allergologie de Saint-Vincent-de-Paul à Lille entre janvier 2015 et décembre 2019.

### **4.2.Objectif secondaire**

Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients ayant une réaction croisée aux céphalosporines.

# MATERIEL ET METHODE

## 1. METHODE.

Il s'agit d'une étude quantitative, rétrospective, épidémiologique, monocentrique de type 4b. Ce projet de recherche n'implique pas la personne humaine (RNIPH).

Il se déroule dans le service d'allergologie de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Lille, qui appartient au Groupement des Hôpitaux Catholiques de Lille (GHICL).

## 2. TECHNIQUE DE RECUEIL DES DONNEES.

### 2.1. Population

#### 2.1.1.1. Critères d'inclusion

- Patient (majeur ou non),
- Ayant une allergie prouvée à la pénicilline (histoire clinique concordante, positivité des tests cutanés ou du TPO au médicament incriminé), testée dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
- Hospitalisé entre janvier 2015 et décembre 2019.

#### 2.1.1.2. Critères de non-inclusion

- Patients ou parents s'opposant à l'utilisation des données personnelles recueillies dans le cadre du soin à des fins de recherche,
- Prise de médicaments susceptibles d'inhiber la réactivité lors des tests,

- Patients n'ayant pas eu l'ensemble des tests allergologiques nécessaires pour évaluer l'allergie croisée aux céphalosporines.

#### **2.1.1.3. Modalité de recrutement**

Identification des patients ayant une allergie prouvée à la pénicilline, testés dans le service d'allergologie de Saint-Vincent-de-Paul, entre janvier 2015 et décembre 2019, avec recherche d'allergie croisée aux céphalosporines. Les données seront récupérées dans les dossiers des patients, à l'aide de l'agenda papier annuel du service.

## **2.2. Données collectées**

### **2.2.1.1. Méthode de recueil des données**

Le dossier médical de chaque patient inclus dans l'étude a été consulté, en format informatique sur le réseau de santé du GHICL ou en format papier en cas de données manquantes. Le recueil de données a été pseudonymisé et stocké sur le logiciel Microsoft EXCEL.

### **2.2.1.2. Informations personnelles recueillies dans le dossier patient**

Les données collectées dans le dossier patient sont les suivantes :

- Le sexe du patient,
- L'âge du patient lors de l'apparition de la réaction clinique à la pénicilline. S'il est non possible de le déterminer, il est codé « enfance » (moins de 18 ans),
- L'âge du patient lors de la réalisation du TPO à la pénicilline,

- Les comorbidités du patient : asthme, rhinite allergique, eczéma, urticaire,
- Les autres allergies médicamenteuses connues,
- Le grade de sévérité de la réaction clinique première à la pénicilline (classification de Ring et Messmer),
- La présence d'une réaction croisée aux céphalosporines,
- Le type de céphalosporine concernée,
- Le grade de sévérité de la réaction croisée aux céphalosporines (classification de Ring et Messmer).

Les tests allergologiques pour les céphalosporines sont réalisés pour chaque patient. Recherche d'allergie croisée aux C3G (en raison d'une recherche d'alternative thérapeutique) :

- Résultats des patch-tests (faits si réaction retardée). Ils sont faits en premier dans ce cas.
- Résultats des prick-tests et leurs concentrations (« pur », dilution 10-1, 10-2, 10-3, NA si négatif, NR si non réalisé).
- Résultats des IDR et leurs concentrations (dilution 10-1,10-2,10-3).
- Résultats du test de provocation orale et sa dose réactionnelle (1/100e,1/10e,1/8e,1/4e,1/2e, NA, NR).

## **2.3. Critères de jugement**

### **2.3.1.1. Critère de jugement principal**

Le bilan allergologique comprend différents tests diagnostiques : le patch test en lecture retardée, le prick-test, l'IDR en lecture immédiate et le TPO.

La réaction croisée aux céphalosporines est diagnostiquée en cas de positivité **à au moins l'un de ces quatre tests.**

Ceux-ci sont réalisés en moyenne entre 4 et 6 semaines après la réaction initiale aux pénicillines.

#### **2.3.1.2. Critères de jugement secondaire**

Les données épidémiologiques suivantes seront étudiées afin de réaliser une analyse descriptive de la population présentant une allergie croisée aux céphalosporines :

- Présence de comorbidités : asthme, rhinite allergique, eczéma, urticaire,
- Âge lors de la réaction à la pénicilline,
- Sexe,
- Grade de la réaction première à la pénicilline,
- Grade de la réaction secondaire croisée à la céphalosporine,
- Type de céphalosporine concernée,
- Résultats des tests allergologiques (patch-test / prick-test / IDR / TPO).

### **3. ANALYSE STATISTIQUE DE L'ETUDE.**

#### **3.1. Réalisation de l'analyse statistique**

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

#### **3.2. Analyse statistique des objectifs**

Nous avons débuté par une analyse descriptive de l'ensemble de la population : les moyennes, écart-types, médianes, quartiles, minima et maxima ont été calculés pour

les variables quantitatives, tandis que les effectifs et fréquences ont été calculés pour les variables qualitatives.

Cette analyse descriptive a permis de répondre aux deux objectifs de l'étude. L'intervalle de confiance à 95% autour de la proportion de réactions croisées a été calculé à l'aide de la méthode de Wilson en raison de la faible proportion.

#### **4. ASPECT ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE.**

##### **4.1.Comité Interne d'Éthique de la Recherche (CIER)**

Le projet de thèse a été présenté et validé par le CIER le 27 Mai 2020.

Référence CIER-2020-16.

##### **4.2.Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)**

Cette étude répond à la définition d'une étude « interne » selon la CNIL, c'est-à-dire qu'elle est menée à partir de données recueillies dans le cadre du suivi (thérapeutique ou médical) individuel des patients, par les personnes assurant ce suivi, pour leur usage exclusif.

Elle n'est donc pas soumise au chapitre IX de la loi Informatique et liberté, et aucune formalité supplémentaire n'est requise, en dehors d'un accord préalable d'utilisation des données (signé par les patients pour chaque hospitalisation).

### **4.3. Informations des participants**

Une information individuelle supplémentaire aux participants n'est pas nécessaire dans le cadre de cette thèse car il s'agit d'une étude « interne » (selon la définition de la CNIL).

De plus, le GHICL permet aux patients d'être informés sur l'utilisation de leurs données à des fins de recherches par différents moyens. Une affiche reprenant la mention CNIL et informant les patients sur leurs droits est mise à disposition dans chaque service. Cette mention signée par les patients est reprise sur les courriers de convocation ainsi que sur les courriers de sortie.

# RÉSULTATS

## 1. DESCRIPTION DE LA POPULATION.

Notre travail a été réalisé dans les suites immédiates d'une première étude rétrospective soutenue à la faculté de Lille le 17/12/20 par le Dr Charles Buisset sur 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 de Lille entre 2015 et 2019. Le pool de patients étudié en binôme avec notre étude rétrospective était initialement commun et notre analyse fait suite et complète ses premiers résultats.

Notre travail découle directement du précédent dont le diagramme de flux était le suivant.

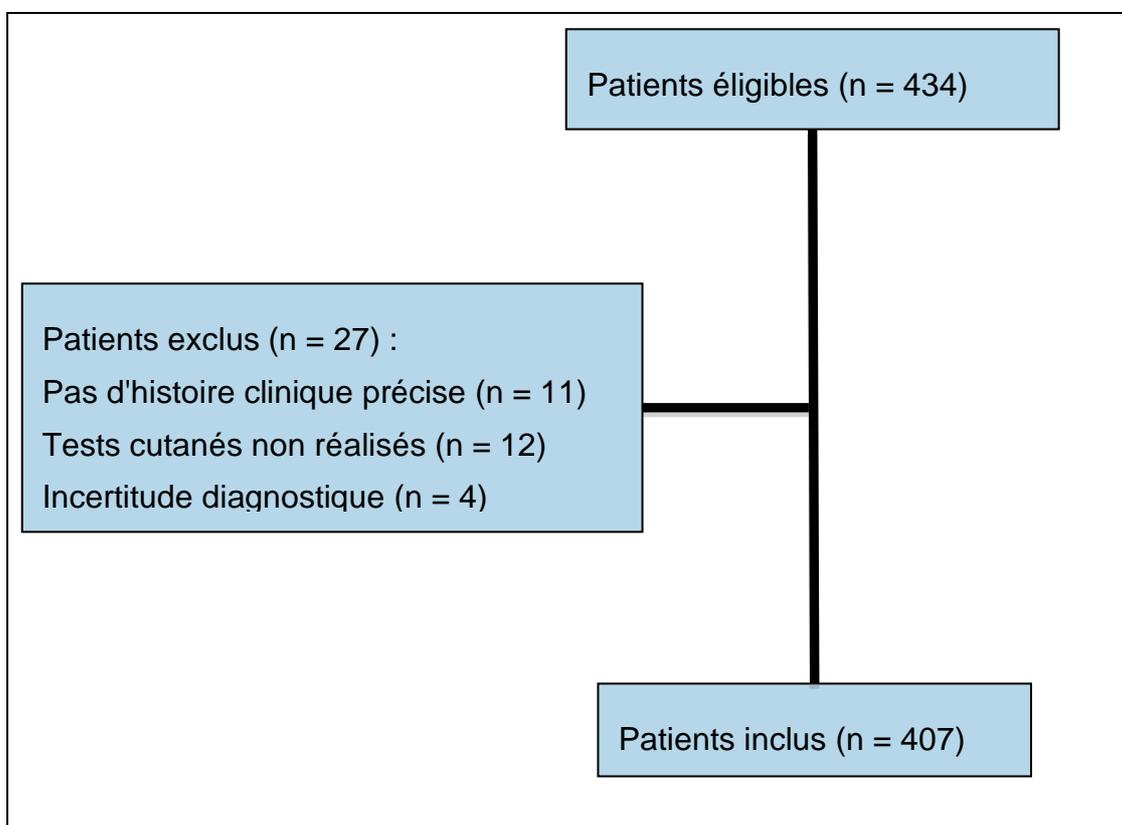


Figure 11 : Diagramme de flux (première partie de l'étude : Pénicillines).

L'objectif principal de ce premier travail était d'évaluer la prévalence de l'allergie à la pénicilline dans le service pendant cette période. Elle est évaluée, avec 50 patients allergiques prouvés, à 12,3%, (IC95% = [9.3% ; 16.0%]), dont 31 (62%) allergiques IgE médiés et 19 (38%) allergiques retardés.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

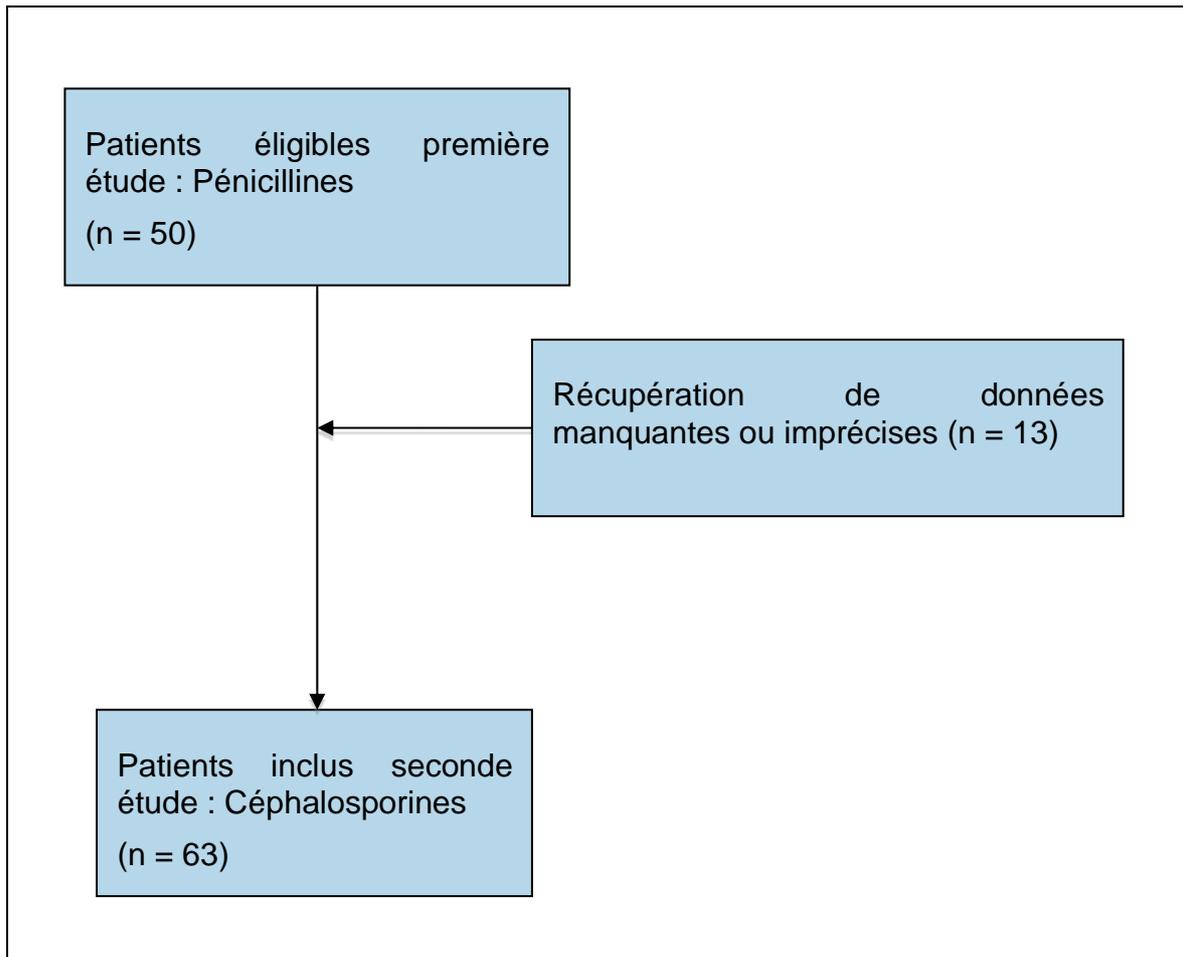
- Identifier les facteurs prédictifs de l'allergie à la pénicilline.

On peut dire que « l'âge au moment de la réaction » était l'unique facteur prédictif de l'allergie à la pénicilline retrouvé. Plus le patient suspect d'allergie à la pénicilline était âgé, plus il avait de chance d'être allergique. Plus précisément, 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]).

- Évaluer la valeur prédictive négative (VPN) des tests cutanés grâce à la réalisation des tests de réintroduction.

La VPN était de 95.2% (IC95% = [92.5% ; 97.1%]).

Dans le cadre de notre étude, nous avons recruté les 50 patients précédemment testés positifs à la pénicilline (première étude Pénicillines) auxquels ont été ajoutés secondairement 13 patients allergiques à la pénicilline recontactés dont les données manquantes ont pu être précisées et validées. Au total, nous avons pu inclure 63 patients dans notre étude sur la réaction croisée aux céphalosporines, dont 42 femmes et 21 hommes.



**Figure 12 : Diagramme de flux (seconde partie de l'étude : Céphalosporines).**

<b>Tableau a1. Caractéristiques de la population – variables qualitatives</b>		
<b>(n = 63)</b>		
		<b>Effectif (%)</b>
Sexe féminin		42 (66.7%)
Age	« Enfance »	5 (7.9%)
	Quantitatif	58 (92.1%)
Asthme		9 (14.3%)
Rhinite allergique		13 (20.6%)
Eczéma		2 (3.2%)
Urticaire		10 (15.9%)
Autres allergies médicamenteuses		13 (20.6%)
Classification de Ring et Messmer de la réaction première à la pénicilline	Grade 1	40 (63.5%)
	Grade 2	15 (23.8%)
	Grade 3	8 (12.7%)
Réaction croisée aux céphalosporines		3 (4.8%)
Contre-indication d'emblée aux C1G		63 (100%)

**Figure 13 : Caractéristiques de la population (variables qualitatives).**

<b>Tableau a2. Caractéristiques de la population – variables quantitatives (n = 63)</b>			
	<b>Moy +/- ET</b>	<b>Méd [Q1-Q3]</b>	<b>Min-Max</b>
Age au moment du TPO (années)	41.6 +/- 21.9	47 [23.5 ; 57.5]	1 - 86
Age au moment de la réaction (si quantitatif) (années)	37.3 +/- 22.5	38.5 [20 ; 55.8]	2 - 85

**Figure 14 : Caractéristiques de la population (variables quantitatives).**

L'âge moyen au moment du TPO est de 41.6 ans, tandis que l'âge moyen au moment de la réaction est de 37.3 ans.

## **2. OBJECTIF PRINCIPAL : PREVALENCE DE L'ALLERGIE CROISEE AUX CEPHALOSPORINES CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE ALLERGIE VRAIE A LA PENICILLINE.**

La prévalence de l'allergie croisée aux céphalosporines dans notre étude est de 4,8 %. (IC95% = [1.6% ; 13.1%]). Trois patients ont une réaction croisée aux céphalosporines.

Ce pourcentage est légèrement plus élevé que celui estimé au départ dans la littérature, mais l'intervalle de confiance comprend les valeurs émises en hypothèse (1 à 2%).

### **3. OBJECTIF SECONDAIRE : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE ALLERGIE CROISEE.**

Nous avons poursuivi par une analyse descriptive des patients ayant une réaction croisée aux céphalosporines, afin de répondre à l'objectif secondaire de l'étude.

#### **Données épidémiologiques :**

Parmi les 3 patients avec réaction croisée aux céphalosporines :

Un patient (33.3%) est de sexe féminin (la population étudiée est composée de 66,7% de femmes), un patient présente à la fois un asthme et une rhinite allergique, aucun patient ne présente d'eczéma ni d'urticaire.

Les 3 patients présentent un grade 1 (classification de Ring et Messmer) de réaction première à la pénicilline.

Un patient avait 2 ans au moment de la réaction, un patient avait 21 ans au moment de la réaction, un patient avait 48 ans au moment de la réaction. Ils seront dénommés patient 1, patient 2 et patient 3 dans l'ordre chronologique. L'âge n'a pas été étudié sous forme quantitative en raison du faible nombre de données.

#### **Méthode diagnostique :**

Parmi les 3 patients diagnostiqués allergiques croisés à la céphalosporine, deux sont de type IV retardé et un de type I immédiat (voir tableau descriptif récapitulatif ci-dessous). Ils présentent tous une réaction croisée aux céphalosporines de type C3G, l'un d'entre eux présente un grade de sévérité 1 lors du TPO, un second TPO ayant présenté une réaction de type retardé n'entre pas dans les critères de classement de grade de sévérité de Ring et Mesmer.

Un de ces patients (33,3%) a réagi au patch-test et n'a pas souhaité poursuivre. Un autre (33,3%) a présenté un patch-test douteux suivi d'un TPO positif retardé de type IV, à dose pleine. Le dernier patient (33,3%) a présenté des tests cutanés négatifs (prick-test, IDR) et un TPO positif immédiat de type I, à 1/100<sup>e</sup> de dose.

Ces 3 patients n'ont pas effectué les tests pour les C1G et C2G, car selon les habitudes du service ils ont été d'emblée contre-indiqués pour ces molécules. Effectivement, il est décrit dans la littérature une allergie croisée entre les chaînes latérales des C1G, C2G et l'Amoxicilline (voir Annexe 1). La recherche efficace d'une alternative thérapeutique nous amène dans ce cas précis couramment à tester d'emblée les C3G.

<b>Tableau b1. Caractéristiques de la population avec réaction croisée – variables qualitatives (n = 3)</b>		
		<b>Effectif (%)</b>
Sexe féminin		1 (33.3%)
Âge au moment de la réaction	2 ans	1 (33.3%)
	21 ans	1 (33.3%)
	48 ans	1 (33.3%)
Classification de Ring et Messmer de la réaction première à la pénicilline	Grade 1	3 (100%)
	Grade 2	0 (0%)
	Grade 3	0 (0%)
Contre-indication d'emblée aux C1G		3 (100%)

<b>Comorbidités</b>		
Asthme		1 (33.3%)
Rhinite allergique		1 (33.3%)
Eczéma		0 (0%)
Urticaire		0 (0%)
<b>Tests C3G</b>		
C3G testés		3 (100%)
Si oui, réaction croisée aux C3G		3 (100%)
Si réaction, Classification de Ring et Messmer	Grade 1	1 (33,3%)
Si C3G testés, patch-test positif ou douteux		2 (66.6%)
Si C3G testés, prick-test positif		0 (0%)
Si C3G testés, IDR positif		0 (0%)
Si C3G testés, TPO positif		2 (66,6%)
Si TPO positif, concentration	1/100e	1 (33,3%)
	Dose pleine	1 (33,3%)
<b>Tests C2G</b>		
C2G testés		0 (0%)
<b>Tests C1G</b>		
C1G testés		0 (0%)

**Figure 15 : Caractéristiques de la population avec réaction croisée.**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
<b>POPULATION</b>			
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin
Age lors de la réaction	2 ans	21 ans	48 ans
Age lors du diagnostic (TC/TPO)	8 ans	23 ans	50 ans
Délai : réaction/diagnostic	6 ans	2 ans	2 ans
Comorbidités	Asthme, rhinite allergique	Non	Non
Autres allergies médicamenteuses	Non	Non	Non
<b>REACTION INITIALE PENICILLINE</b>			
Nom pénicilline	Amoxicilline	Amoxicilline	Amoxicilline
Type de la réaction (Gell et Coombs)	IV	IV	I
Grade de sévérité initial (Ring et Messmer)	I	I	I
Méthode diagnostique	Patch-test	Patch-test	TPO
<b>BILAN CEPHALOSPORINE</b>			
Type céphalosporine	C3G	C3G	C3G

Nom céphalosporine	Céfixime (OROKEN)	Cefpodoxime (ORELOX)	Céfixime (OROKEN)
Type de la réaction (Gell et Coombs)	IV	IV	I
Méthode diagnostique	Patch-test	Patch douteux et TPO	TPO
Grade de sévérité (Ring et Messmer) si TPO	NR	NR	I
Dose réactogène	NR	Dose pleine	1/100e

**Figure 16 : Tableau descriptif récapitulatif des 3 patients ayant une allergie croisée aux céphalosporines.**

**Type de réaction détaillée à la céphalosporine :**

- **Patient 1** : Positivité ++ (classification de l'ICDRG) au patch-test à la Céfixime. Pas de TPO souhaité par la famille.
- **Patient 2** : Patch douteux +/- (classification de l'ICDRG) à la Cefpodoxime. TPO négatif à 1/100<sup>e</sup> de dose de Cefpodoxime. TPO positif à dose pleine (400mg) de façon retardée (J3) : éruption bénigne maculo-papuleuse des membres supérieurs (mains et avant-bras).
- **Patient 3** : TPO positif au 1/100<sup>e</sup> de dose de Céfixime (50 mg) : érythème de la face avec sensation de prurit à 5 minutes après l'ingestion.

# DISCUSSION

## 1. DISCUSSION AUTOUR DES RESULTATS DE L'ETUDE.

### 1.1. La prévalence

Pour rappel, la première étude, concernant la prévalence de l'allergie à la pénicilline dont découle la nôtre, retrouve un résultat à 12,3%, (IC95% = [9.3% ; 16.0%]) (51).

Cette prévalence est inférieure à celle de l'étude anglo-saxonne de Meng et al (28,6%) (52) et supérieure à deux autres études, l'une nord-américaine de 7,1% (Gadde *et al.*) (53) et l'autre canadienne à 3,9% (Abrams et al.) (54).

Cette différence de résultats peut s'expliquer de façon suivante :

D'une part par un mode de recrutement rétrospectif dans notre service (dans lequel nous 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), d'autre part sur un biais de quantité de prescription de pénicilline plus important dans notre pays (avec potentiellement plus d'HSM non allergique), associé à une moyenne d'âge plus élevée dans l'étude anglo-saxonne de Meng et al. (Moyenne d'âge 49,3 ans / 41,6 ans pour la nôtre) (52). La moyenne d'âge de l'étude canadienne était plus jeune à 11,6 ans (de majorité pédiatrique) (54) et celle de l'étude nord-américaine intermédiaire (25 ans) (53).

Dans notre étude, la prévalence d'allergie à la céphalosporine dans une population d'allergique à la pénicilline est de 4,8% (IC95% = [1.6% ; 13.1%]). Celle-ci est également légèrement supérieure aux données de la littérature, sans doute pour les

mêmes raisons qu'expliquées ci-dessus. Nous ajouterons également que l'un de nos diagnostics a été réalisé par patch positif isolé (patient ne souhaitant pas de TPO) et a pu introduire un biais (car le patch-test ne représente pas le gold standard pour le diagnostic).

À l'origine, dans les années 1990, on estimait le risque de réactivité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines à environ 10 % (55). Cette surestimation de la prévalence s'explique par un surdiagnostic (réalisation non systématique des tests cutanés), l'utilisation plus fréquente des céphalosporines de première génération (plus proches des pénicillines) et un processus de fabrication de la céphalosporine déficient (contamination par la pénicilline) (13,56).

Des études plus récentes (32) amènent un résultat nettement inférieur. Elles estiment que la prévalence des allergies croisées aux céphalosporines serait d'environ 1%. Selon l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), celle-ci serait de 2% (57), et probablement moins si on ne considère que l'allergie croisée aux céphalosporines de troisième génération (C3G) (58).

## **1.2.Rôle des chaînes latérales**

La réaction croisée entre les céphalosporines et les pénicillines était initialement expliquée par la présence du noyau bêta-lactame commun à toutes les BL. Or, on sait aujourd'hui qu'elle est principalement due à la similitude des chaînes latérales (58).

La méta analyse précédemment citée (55) se base sur 9 études réalisées entre 1960 et 2005. Elle retrouve une augmentation de risque de réaction croisée aux céphalosporines chez les patients allergiques à la pénicilline de 0,5 % pour les céphalosporines de première génération. Il n'existerait aucune augmentation du risque

de réaction croisée concernant les C2G et les C3G (en particulier celles recommandées par l'American Academy of Pediatrics). Ces résultats s'expliquent par le fait que les céphalosporines de première génération (Céfalexine, Céfaclor et Céfadroxil) possèdent une grande similitude de structures avec les chaînes latérales R1 de la benzylpénicilline et de l'amoxicilline, contrairement aux nouvelles générations. Par exemple, entre l'Amoxicilline et la Ceftriaxone, les chaînes latérales sont différentes (55,58).

The American Academy of Pediatrics (AAP) recommande lors du traitement de l'otite moyenne aiguë et de la sinusite bactérienne, l'utilisation de certaines C3G (dont la Cefpodoxime, la Ceftriaxone et la Céfuroxime) pour les patients ayant un antécédent de réaction à la pénicilline, sous réserve d'une réaction non grave (13,59).

L'allergie au noyau bêta-lactame, bien que plus rare, existe (25). Il semblerait plus sûr d'autoriser une réintroduction progressive des céphalosporines avec des chaînes latérales différentes.

### **1.3.Rôle des tests cutanés**

Nos résultats mettent en évidence un patient présentant un TPO positif à la C3G malgré des TC négatifs (PT, IDR), bien qu'une étude prospective réalisée auprès de 252 patients ayant présenté une réaction d'HSI à une pénicilline, met en évidence 2,7% des patients (7/252) présentant des TC positifs à une C3G (Ceftriaxone, Céfuroxime, et Céfotaxime) et 244 patients ayant des TC négatifs à la Ceftriaxone et au Céfuroxime ont bénéficié d'un TPO, tous négatifs. Cette étude conclue à une VPN des tests cutanés évaluée à 100% (14).

Faut-il y voir le fait que la concentration utilisée pour la réalisation des tests cutanés dans le service étudié (2 mg/ml) est faible ? Les dernières recommandations de l'EAACI semblent aller dans ce sens en préconisant une concentration maximale conseillée de 20 mg/ml (22).

Par ailleurs, le patient ayant un TPO positif présente un grade de réaction non sévère (type I de Ring et Mesmer), l'autre de type IV retardé est également non grave.

On constate que les protocoles de réintroduction utilisés dans ces deux cas semblent non-pourvoyeurs de réactions sévères.

À ce jour, une conduite à tenir semble se dégager :

La proscription de l'ensemble des céphalosporines chez les patients allergiques aux pénicillines n'est plus adaptée (16).

La possibilité d'autoriser directement la réintroduction de céphalosporines à chaîne latérale différente chez les patients allergiques aux pénicillines dont les TC seraient négatifs est tentante.

D'autant plus, d'une part dans une situation d'urgence pour lesquels les TC ne semblent pas réalisables, et d'autre part avec les dernières générations de céphalosporines (C4G C5G) de structures très éloignées (16,22).

L'EAACI propose un algorithme sur la prise en charge, en urgence, de ces patients (22,60).

- **Les réactions d'HSM suspectées aux pénicillines/céphalosporines à bas risque de tout type (I et IV)** pourraient bénéficier d'une réintroduction à dose pleine soit pour les C3G, C4G et C5G selon les chaînes latérales suspectées, soit pour les carbapénèmes ou l'Aztreonam (monobactames), soit un autre antibiotique non-BL de spectre adapté.

- **Les réactions d’HSM suspectées aux pénicillines/céphalosporines à haut risque** verront préconiser une éviction première de l’ensemble des BL ou la réintroduction progressive (10%, 100% de la dose maximale à une heure d’intervalle) sous surveillance médicale des carbapénemes ou de l’Aztreonam (monobactame) ou des C3G, C4G, C5G, selon le même schéma. Pour les réactions de type I, utilisation préférentielle des C3G, C4G, C5G. Pour les réactions retardées, il est préférable d’utiliser les carbapénemes ou l’Aztreonam, ceux-ci ne présentant aucune chaîne latérale similaire avec les pénicillines, après évaluation du risque de réactions cutanées graves (Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Actuellement, les C4G et C5G, réservées aux infections graves, qui se présentent sous forme injectable, ne sont pas accessibles en médecine de ville où l’on préconisera le recours aux C3G en tenant compte des chaînes latérales de la réaction première.

## **2. VALIDITE DE L’ETUDE.**

### **2.1. Forces de l’étude**

#### **2.1.1.1. Généralités**

Il s’agit, à notre connaissance, de la première étude rétrospective à avoir étudié la prévalence de l’allergie croisée aux céphalosporines en cas d’allergie prouvée à la pénicilline, sur cinq années consécutives (2015-2019) dans un service d’allergologie, des Hauts-de-France.

#### **2.1.1.2. Biais d'information limité**

Bien que les données soient fixées dans le temps, l'utilisation d'un dossier médical informatisé permet de retrouver l'ensemble des caractéristiques recherchées sur les patients étudiés. Sur cette période, le protocole de diagnostic est resté identique pendant toute la durée de l'étude.

Par ailleurs la perte de données a été limitée par le rappel de l'ensemble des patients.

#### **2.1.1.3. Absence de perdus de vue**

De principe dans une étude rétrospective.

#### **2.1.1.4. Bonne reproductibilité des tests**

Nous avons utilisé les tests cutanés de référence selon les recommandations de l'EAACI pour affirmer ou non la présence d'une allergie croisée aux céphalosporines. Ceci permet une bonne reproductibilité du schéma d'étude.

#### **2.1.1.5. Absence de lien ou conflit d'intérêt.**

### **2.2.Faiblesses de l'étude**

#### **2.2.1.1. Biais de sélection**

Notre mode de recrutement rétrospectif, dans lequel ne sont pas renseignés la spécialité, ni le lieu d'exercice du médecin orientant le patient, ne permet pas de savoir s'il y a une surexposition de patients adressés.

De plus, le faible échantillon inclus dans notre étude n'est pas représentatif de la population générale.

#### **2.2.1.2. Biais effet-centre**

Nous avons réalisé le recueil des données de façon monocentrique, ce qui limite la validité externe de l'étude.

#### **2.2.1.3. Manque de puissance**

Notre étude manque de puissance en raison du faible nombre de patients inclus (n = 63).

L'extension de notre recrutement (avant janvier 2015) n'était pas réalisable suite à un changement de protocole des TC et au manque de données exploitables.

Compte tenu de ce manque de puissance, la cellule de biostatistique du GHICL ne pouvait réaliser qu'une étude descriptive.

#### **2.2.1.4. Biais d'information**

Présence d'un biais d'information, même limité, lors du recueil de données basé sur les dires des patients à l'interrogatoire.

Possibilité de délai assez long entre la réaction initiale et la réalisation des tests cutanés avec biais de mémorisation des données.

# CONCLUSION

Notre étude met en évidence une prévalence faible de l'allergie croisée aux céphalosporines (CS) chez les patients allergiques à la pénicilline en accord avec la littérature.

La performance des tests cutanés réalisés lors du bilan allergologique tendra encore à s'améliorer suite à l'application des dernières recommandations de l'EAACI proposant une augmentation de la dose maximale non irritante à 20mg/ml pour les TC aux céphalosporines (à l'exception de 2mg/ml pour la Céfépime).

À l'avenir, on peut penser que, en cas de négativité des tests cutanés aux CS, la réintroduction progressive des C3G pourrait se généraliser directement en médecine de ville.

Dans les cas d'urgence où les tests cutanés ne sont pas réalisables, la situation, plus complexe, a bénéficié d'un arbre décisionnel distinguant les réactions à bas risque (de tout type : retardé ou immédiat) de celles à haut risque dans lesquelles il est distingué le type immédiat du type retardé (avec notion de bénéfice/risque).

# BIBLIOGRAPHIE

1. Anses – ANSM – Santé publique France – Assurance Maladie. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables / Novembre 2017/.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. 2014.
3. SPILF, SFP, GPIIP. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Recommandations de bonne pratique. 2011.
4. ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016.
5. Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux bêta-lactamines : mythe et réalités. *Médecine Mal Infect.* 1 mai 2009;39(5):278-87.
6. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med.* 9 févr 2006;354(6):601-9.
7. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* oct 2004;34(10):1597-601.
8. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract.* févr 1994;48(1):5-7.
9. Branellec A, Thomas M, Fain O, Kettaneh A, Stirnemann J, Letellier E. Frequency of self-reported penicillin allergy in the area of Seine-Saint-Denis (France). *Rev Med Interne.* avr 2008;29(4):271-6.
10. 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.* 1 sept 2016;56(5):401-6.
11. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2016;63(7):904-10.
12. Haouichat H, Guénard L, Bourgeois S, Pauli G, Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline. *Rev Francaise Allergol Immunol Clin - REV FR ALLER IMMUNOL CLIN.* 1 déc 2002;42:779-92.

13. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mars 2007;57(3 Suppl):13S-18S.
14. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Guéant J-L. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.* 6 juill 2004;141(1):16-22.
15. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 12 déc 2019;381(24):2338-51.
16. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2018;6(1):72-81.e1.
17. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>
18. Les  $\beta$ -lactames - Structure [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: [http://untp-ori2.crihan.fr/unspf/2014\\_Besancon\\_Girard-Thernier\\_Beta-lactame/co/13\\_2.html](http://untp-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/13_2.html)
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.* mai 2004;113(5):832-6.
20. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* sept 2001;56(9):813-24.
21. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* avr 2014;69(4):420-37.
22. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J-C, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy.* juin 2020;75(6):1300-15.
23. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2011;127(3 Suppl):S74-81.
24. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am.* janv 2020;104(1):61-76.
25. Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D, et al. Hypersensitivity reactions to  $\beta$ -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(1):12-25.
26. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F-B, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *médecine/sciences.* mars 2003;19(3):327-36.

27. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2005;115(6):1314-6.
28. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol.* juin 2003;24(3):201-20.
29. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol.* août 2013;45(1):131-42.
30. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 13 sept 2001;345(11):804-9.
31. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* mai 2012;11(3):381-99.
32. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* mai 2012;42(5):612-20.
33. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest.* févr 2018;153(2):528-43.
34. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ.* 1968;38(2):159-88.
35. Prise en charge d'un choc anaphylactique à un produit sanguin labile (PSL). 2011;2.
36. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol.* oct 2002;129(2):169-74.
37. Bourrain J-L. Toxidermies. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2019;146(11):740-55.
38. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* sept 1999;54(9):999-1003.
39. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* janv 2002;57(1):45-51.
40. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* déc 2001;45(6):321-8.
41. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Alonzi C, Viola M, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2012;129(4):1166-9.

42. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Gaeta F. Non-immediate Cutaneous Reactions to Beta-Lactams: Approach to Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* avr 2017;17(4):23.
43. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* juin 2013;68(6):702-12.
44. Testi S, Severino M, Iorno ML, Capretti S, Ermini G, Macchia D, et al. Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(2):171-2.
45. Torres J, Romano A, Mayorga C, Carmen M, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy.* 2001;56(9):850-6.
46. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* janv 2008;38(1):185-90.
47. 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.* avr 2017;72(4):552-61.
48. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber P a. J, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):300-27.
49. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 sept 2004;44(5):450-5.
50. 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.* juin 2018;6(3):1010-1018.e2.
51. Buisset C. Prévalence de l'allergie à la pénicilline chez les patients étiquetés comme allergiques. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine]. [Lille]: Faculté Henri Warembourg; 2020.
52. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* sept 2016;117(3):273-9.
53. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA.* 24 nov 1993;270(20):2456-63.
54. 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 Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2016;12:59.

55. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* mars 2007;136(3):340-7.
56. Pedersen-Bjergaard J. Cephalothin in the Treatment of Penicillin Sensitive Patients. *Allergy.* 1967;22(3-4):299-306.
57. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* oct 2010;105(4):259-73.
58. Picard M, Robitaille G, Karam F, Daigle J-M, Bédard F, Biron É, et al. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Allergy Clin Immunol Pract.* déc 2019;7(8):2722-2738.e5.
59. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics.* avr 2005;115(4):1048-57.
60. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2015;135(4):972-6.



**Annexe 2 : Classification de Gell et Coombs (22).**

<b>Type</b>	<b>Classification</b>	<b>Délai d'apparition</b>	<b>Manifestations</b>
<b>I</b>	Médiée par les IgE  (Immédiate)	30-60 minutes	Asthme, urticaire, anaphylaxie, angio-oedème, oedème de Quincke
<b>II</b>	Cytotoxique	Supérieur à 72 heures	Anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie
<b>III</b>	Complexe immun	Supérieur à 72 heures et jusqu'à 21 jours	SJS, lésion tissulaire, maladie sérique
<b>IV</b>	Médiée par la cellule (retardée)	Supérieur à 48 heures	Dermatite de contact

**Annexe 3 : Classification de Ring et Messmer modifiée (37).**

<b>Grades</b>	<b>Symptômes cliniques</b>
<b>I</b>	<b>Signes cutanéomuqueux</b> : érythème, urticaire, avec ou sans angiooedème
<b>II</b>	<b>Atteinte multiviscérale modérée</b> : signes cutanéomuqueux +/- hypotension artérielle +/- tachycardie +/- toux +/- dyspnée +/- signes digestifs
<b>III</b>	<b>Atteinte mono ou multiviscérale sévère</b> : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie +/- troubles du rythme cardiaque +/- bronchospasme +/- signes cutanéomuqueux +/- signes digestifs
<b>IV</b>	Arrêt cardiaque

## Annexe 4 : Questionnaire ENDA (40).

**INVESTIGATEUR :**

Nom : ..... Centre : ..... Date : .....

**PATIENT :**

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

**PLAINTES ACTUELLES :** .....

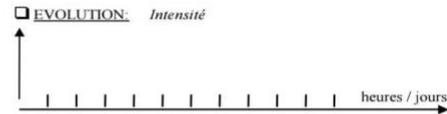
Prise ant. **REACTION MEDICAMENTEUSE :** 1: par rapport au 1er jour 2: par rapport à dernière prise 1 2

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

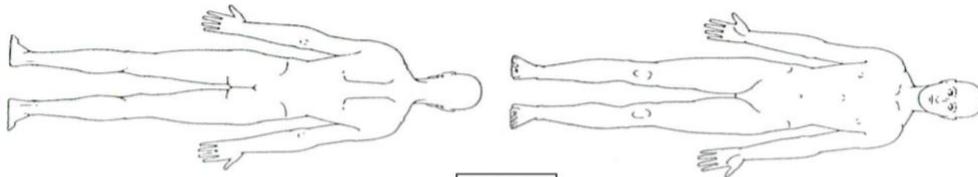
- SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:**
- Angioedème --> localisation : .....
  - Conjonctivite
  - Eczéma de contact  Cause topique  Cause hématogène  .....
  - Exanthème maculeux
  - Exanthème maculopapuleux
  - Erythème pigmenté fixe
  - Prurit isolé
  - Purpura --> Taux des plaquettes:.....
    - palpable  hémorragique+nécrotique
    - Atteinte viscérale .....
  - Pustulose exanthématique aiguë généralisée
  - Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
  - Urticaire
  - Vasculite urticarienne
  - 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) : .....



**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...)
- .....
  - .....
  - .....
  - .....

**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"/> Polyposse naso-sinusienne | <input type="checkbox"/> Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...) | <input type="checkbox"/> Urticaria 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

**AUTEUR : Nom : SAUVAGE**

**Prénom : Pauline**

**Date de Soutenance : 18/02/2021**

**Titre de la Thèse : Prévalence de l'allergie croisée aux céphalosporines chez les patients allergiques à la pénicilline entre 2015 et 2019, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul de Lille.**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Allergologie**

**DES + spécialité : DES Médecine Générale**

**Mots-clés : bêta-lactamines, allergie croisée, pénicillines, céphalosporines**

**Résumé :**

**INTRODUCTION :** L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la prévalence des allergies croisées aux céphalosporines chez les patients allergiques à la pénicilline. Face à une suspicion d'allergie à cet antibiotique, l'exclusion de la classe des bêta-lactamines était jusqu'alors souvent réalisée d'emblée, ce qui pose à ce jour un problème de santé publique. Désormais un bilan allergologique systématique est recommandé avec recherche de réactivité croisée aux céphalosporines.

**MÉTHODE :** Une étude rétrospective observationnelle, a été réalisée de Janvier 2015 à Décembre 2019 dans le service d'allergologie de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Nous avons inclus les patients allergiques à la pénicilline, avec recherche d'allergie croisée aux céphalosporines (diagnostic par TC et TPO si TC négatifs).

**RÉSULTATS :** Parmi les 63 patients inclus, une allergie croisée aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) a été diagnostiquée chez 3 patients, soit 4,8 %. (IC95% = [1.6% ; 13.1%]). Un patient présentait un patch test positif (TPO non souhaité), un patient présentait un patch-test douteux et un TPO positif, un patient présentait un TPO positif avec TC négatifs. L'âge moyen au moment du TPO était de 41.6 ans, tandis que l'âge moyen au moment de la réaction était de 37.3 ans.

**CONCLUSION :** En dehors de la situation d'urgence, un bilan allergologique complet, allant si nécessaire jusqu'au TPO, est indispensable en cas d'allergie à la pénicilline et nécessite une réintroduction progressive des céphalosporines en préconisant les C3G.

**Composition du Jury :**

**Présidente : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE**

**Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC**

**Madame la Professeure Marie-Laure CHARKALUK**

**Directrice de thèse : Madame la Docteure Christine DELEBARRE**