



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude rétrospective et monocentrique de la rentabilité et de la sécurité des tests allergologiques cutanés dans le cadre des toxidermies aux antibiotiques de la famille des macrolides

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juin 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Marie VERON**

JURY

Président :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Madame le Docteur Selma AZIB

Monsieur le Docteur Damien LANNOY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Avertissement

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

Table des matières

Table des matières	3
Table des illustrations	4
Liste des abréviations	6
Résumé.....	8
Introduction	9
1) Description de la famille des MLS : Macrolides, Lincosamides, Streptogramines.....	9
Généralités.....	9
Structure, indications et spectre des macrolides	10
Structure, indications et spectre des Lincosamides	13
Structure, indications et spectre des Streptogramines	14
Effets indésirables rapportés aux MLS.....	15
2) Généralités sur les toxidermies	15
Epidémiologie	15
Classification.....	18
Imputabilité clinique.....	19
3) Toxidermies par hypersensibilité immédiate	20
Physiopathologie	20
Clinique : Urticaire et angioedème.....	23
Prise en charge.....	24
4) Toxidermies par hypersensibilité retardée	25
Physiopathologie	25
Exanthème maculo-papuleux (EMP).....	27
Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG).....	29
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).....	30
Nécrolyses épidermiques toxiques (NET).....	32
Érythème polymorphe médicamenteux.....	34
Érythème pigmenté fixe (EPF).....	35
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)	36
5) Explorations allergologiques.....	37
Méthodologie des patchs tests.....	39
Méthodologie des prick tests.....	43
Méthodologie des IDR.....	45
Méthodologie des tests de provocation orale (TPO)	46

6) Les toxidermies aux macrolides dans la littérature et l'expérience des tests cutanés	47
7) Rationnel de l'étude	49
Matériels et Méthodes	50
1) Design de l'étude	50
2) Patients et données	50
3) Préparation des tests allergologiques	52
4) Résultats des tests allergologiques	53
5) Analyse des données	53
Résultats	56
1) Population et démographie	56
2) Résultats des tests	57
3) Toxidermies	58
4) Macrolides imputables	61
5) Tests allergologiques	62
6) Sécurité	66
7) Évolution	67
Discussion	69
Conclusion	76
Annexes	77
Annexe 1 : Méthode d'imputabilité française de Bégau	77
Annexe 2 : Score de validation rétrospective de DRESS	78
Références bibliographiques	79

Table des illustrations

Figure 1: Mécanismes d'action des antibiotiques (https://www.antibiotique.eu (5))	9
Figure 2 : Structure biochimique des macrolides selon KM Shaer and al. 2019 (1)	11
Figure 3: Structure chimique de la clindamycine (R1=H, R2=C1) et de la lincomycine (R1=OH, R2=H) selon O. Kostopoulou et al. 2013 (12)	13
Figure 4 : Structure biochimique de la pristinamycine selon Sheo B. Singh et al. 2010 (13)	14
Figure 5 : Classification de Gell et Coombs (selon Posadas, Pichler et al. 2007)	18
Figure 6 : Étape de sensibilisation au cours de la réaction d'hypersensibilité immédiate selon B. Evrard et al. 2020 (39)	21
Figure 7 : Étape effectrice de la réaction d'hypersensibilité immédiate selon B. Evrard et al. 2020 (39)	22

Figure 8: Urticaire aiguë. Service de Dermatologie, CHU Lille.	23
Figure 9 : Classification de Ring et Messmer sur les critères de gravité de la réaction anaphylactique selon E. Baudouin et al. 2020 (42)	24
Figure 10 : Étape d'immunisation au cours de la réaction d'hypersensibilité retardée	26
Figure 11 : Étape inductrice et étape effectrice au cours de l'hypersensibilité retardée.....	27
Figure 12 : EMP. Service de dermatologie, CHU de Lille.....	28
Figure 13 : EMP. Service de dermatologie, CHU de Lille.....	28
Figure 14 : PEAG. Service de dermatologie, CHU de Lille.....	29
Figure 15 : DRESS. Service de dermatologie, CHU de Lille.	30
Figure 16: Syndrome de Lyell. Service de Dermatologie, CHU de Lille.	33
Figure 17 : Syndrome de Lyell. Service de dermatologie, CHU de Lille.....	33
Figure 18 : SCORTEN	34
Figure 19 : Atteinte muqueuse d'érythème polymorphe. Service de Dermatologie, CHU de Lille.	35
Figure 20 : Erythème polymorphe. Service de Dermatologie, CHU de Lille.	35
Figure 21: EPF. Service de Dermatologie, CHU de Lille.....	36
Figure 22 : Arbre décisionnel pour la réalisation des tests allergologiques dans l'exploration des hypersensibilités médicamenteuses.....	37
Figure 23 : Pose de patch tests. Service de Dermatologie, CHU de Lille.....	41
Figure 26 : test +	42
Figure 25 : test +++	42
Figure 24 : test ++	42
Figure 27 : Prick tests. Service de Dermatologie, CHU de Lille.....	44
Figure 28 : IDR. Service de Dermatologie, CHU de Lille.	46
Figure 29 : Flow chart.....	57
Figure 30 : Répartition des toxidermies.....	59
Figure 31 : Répartition des MLS imputables	62
Figure 32 : Répartition des tests allergologiques réalisés.....	63
Figure 33 : Combinaisons de tests réalisées.....	63
Figure 34 : Classes thérapeutiques impliquées dans les poly-sensibilisations retrouvées	65
Figure 35 : Répartition des types de toxidermies chez les patients poly-sensibilisés (MLS et autres)..	66
Figure 36 : Reprise des MLS en vraie vie après les tests	68

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BGN	Bactéries Gram Négatives
CADR	Cutaneous Adverse Drug Reaction (Réaction cutanée médicamenteuse)
CD	Cluster de différenciation
CMV	Cytomégalovirus
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
CRP	C Reactive Protein
DRESS	Drug Reactive Eosinophilia Systemic Syndrome (Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
EBV	Epstein-Barr Virus
EFTAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
EMP	Exanthème Maculo-Papuleux
EPF	Erythème Pigmenté Fixe
EPFBG	Erythème Pigmenté Fixe Bulleux Généralisé
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
FISARD	French Investigators of Skin Adverse Reactions to Drugs
FN	Faux Négatifs
HLA	Human Leukocyte Antigen (Antigène de leucocyte humain)
HHV	Herpes Human Virus
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group
IDR	Intra-Dermo Reaction
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
LAF	Leucocyte Activating Factor (Facteur d'activation leucocytaire)
LB	Lymphocyte B
LIF	Leucocyte migration Inhibitory Factor (Facteur d'inhibition de la migration leucocytaire)
LPS	Lipo-poly-saccharide
LT	Lymphocyte T

MAF	Macrophage Activating Factor (Facteur d'activation des macrophages)
MCP	Macrophage Chemotactic Protein-1 (Chimiokine de macrophage)
MIF	Macrophage migration Inhibitory Factor (Facteur d'inhibition de la migration des macrophages)
MLS	Macrolide Lincosamide Streptogramine
MNI	Mononucléose Infectieuse
NET	Nécrolyse Epidermique Toxique
PCI	Produits de Contraste Iodé
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérisation en chaîne)
PEAG	Pustulose Erythémateuse Aigue Généralisée
PNE	Polynucléaires Eosinophiles
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
PT	Patch Test
SAMS	Staphylocoque Aureus Méricilline Sensible
SDRIFE	Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Erythema
SFD	Société Française de Dermatologie
SJS	Syndrome de Steven-Johnson
SL	Syndrome de Lyell
SPT	Skin Prick Test
TCR	T Cell Receptor
TH	T Helper
TPO	Test de Provocation Orale
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VN	Vrais Négatifs
VPN	Valeur Prédictive Négative

Résumé

Contexte : Peu de données en vraie vie sont rapportées dans la littérature concernant les toxidermies aux macrolides. Nous présentons notre expérience des tests cutanés allergologiques au cours des toxidermies aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS), afin d'en déterminer la rentabilité et la sécurité.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective au sein du service de Dermatologie du CHU de Lille. Les patients inclus avaient bénéficié de tests allergologiques entre janvier 2008 et août 2020, pour l'exploration d'une toxidermie aux MLS. Le critère de jugement principal était la proportion de patients positifs aux tests cutanés.

Résultats : Les données de 124 patients ont été analysées, dont 74% de femmes (âge moyen de 49 +/- 17 ans). Le délai médian de réalisation des tests était de 15 mois. Les tests allergologiques cutanés étaient positifs dans 27% des cas. La VPN était de 94,7% parmi les patients dont les tests cutanés étaient négatifs et ayant bénéficié d'une réintroduction. On observait une proportion égale de patients avec suspicion initiale de réaction d'hypersensibilité immédiate et d'hypersensibilité retardée (dont 63% d'urticaires et 47% d'exanthèmes maculo-papuleux). La molécule la plus souvent positive était la Spiramycine (48,5%). Le test le plus réalisé était les prick tests, mais celui plus souvent positif était les IDR. On rapportait 9 événements indésirables bénins. Parmi les 47 patients contactés pour le suivi, 34% avaient repris un MLS (majoritairement la Pristinamycine) sans réaction cutanée rapportée, mais 35% d'entre eux avaient peur de reprendre la molécule malgré des tests négatifs.

Conclusion : Les tests allergologiques cutanés ont un bon profil de sécurité dans l'exploration des toxidermies aux MLS et permettent un service rendu important au patient. Les IDR semblent indispensables dans la stratégie d'exploration.

Introduction

1) Description de la famille des MLS : Macrolides, Lincosamides, Streptogramines

Généralités

Les macrolides sont une large famille d'antibiotiques, représentant 10 à 15% du marché mondial des antibiotiques, et sont bien connus dans la littérature (1). On englobe également en général dans cette famille les apparentés aux macrolides, formant la grande famille des MLS : Macrolides, Lincosamides (dont le chef de file est la Clindamycine) et Streptogramines ou Synergistines (dont le chef de file est la Pristinamycine). Ces apparentés diffèrent par leur structure biochimique, mais ont en commun un spectre et un mécanisme d'action similaires, ainsi que des résistances croisées (2,3).

Les mécanismes d'action des antibiotiques sont très variables selon les classes. Ils peuvent cibler la paroi de la bactérie, sa membrane plasmique, la synthèse protéique ou encore la synthèse et le fonctionnement des acides nucléiques au sein de la bactérie. Les MLS agissent par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes via une liaison à la sous-unité 50 S du ribosome, entraînant l'arrêt de l'élongation par inhibition de l'activité peptidyl transférase (4,5).

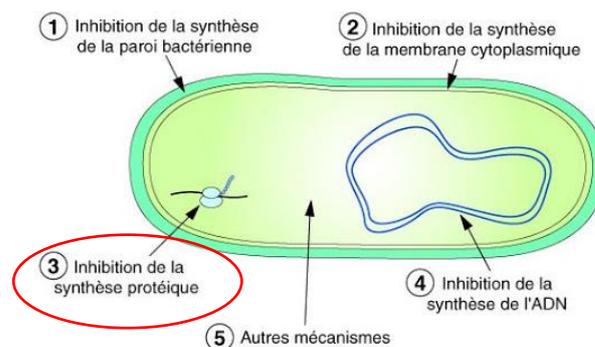


Figure 1: Mécanismes d'action des antibiotiques (<https://www.antibiotique.eu> (5))

Les antibiotiques de la famille des MLS ont l'avantage d'une bonne biodisponibilité et d'une bonne diffusion tissulaire (6,7).

Ils sont dits « temps-dépendants », c'est-à-dire que leur efficacité dépend de la durée d'exposition, contrairement aux antibiotiques dits « concentration-dépendants ». Ils sont essentiellement bactériostatiques (ils stoppent la prolifération bactérienne), mais peuvent être bactéricides à forte dose (4,8).

Leur utilisation est principalement orale, parfois en perfusion intraveineuse dans les infections graves.

Leur élimination se fait essentiellement selon le cycle entéro-hépatique, ce qui explique que leur utilisation est possible chez l'insuffisant rénal (9).

Structure, indications et spectre des macrolides

Cette famille est constituée d'une part de macrolides naturels, obtenus par fermentation de bactéries *Streptomyces* (Erythromycine, Spiramycine, Josamycine...) et d'autre part de macrolides hémi-synthétiques obtenus par modification de la structure chimique de l'Erythromycine (Roxithromycine, Azithromycine, Clarithromycine, Telithromycine ...).

Leur structure biochimique est constituée d'un macrocycle lactone de différentes tailles selon le macrolide (de 12 à 18 atomes), auquel sont rattachées des molécules de sucre (1,7).

Les macrolides peuvent être classés selon le nombre d'atomes de carbone constituant leur cycle lactone, ou selon leur génération. Les principaux sont les suivants :

-14 atomes : Erythromycine, Roxithromycine, Clarithromycine

-15 atomes : Azithromycine

-16 atomes : Spiramycine, Josamycine

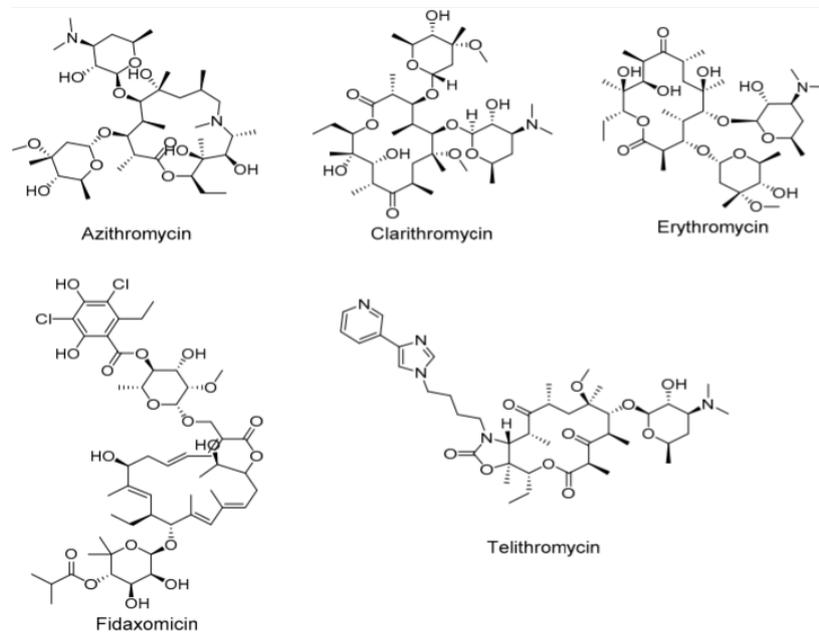


Figure 2 : Structure biochimique des macrolides selon KM Shaer and al. 2019 (1)

La première génération de macrolides, découverte en 1950, comporte l'Erythromycine et la Spiramycine.

La seconde génération de macrolides comprend l'Azithromycine, la Clarithromycine, la Roxithromycine et la Josamycine.

La troisième génération est un peu à part et forme la famille des Kétolides, dont le seul ayant une AMM est la Télithromycine (1,7).

Le spectre des macrolides couvre majoritairement des bactéries intracellulaires (*Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*...) et des bactéries à Gram positif (Streptocoque, Staphylocoque *aureus* sensible à la méticilline...), mais également quelques bactéries à Gram négatif (*Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*,

Haemophilus influenzae...), des parasites comme *Toxoplasma gondii*, et certaines mycobactéries atypiques (6,10,11).

Parmi les bactéries comportant des résistances naturelles aux macrolides, on trouve la plupart des BGN, notamment certaines entérobactéries et le *Pseudomonas aeruginosa* (6).

Cette famille d'antibiotiques est fréquemment utilisée en deuxième intention dans le cadre d'intolérances ou d'allergies, notamment aux pénicillines, en raison d'un spectre d'action relativement proche entre les deux familles (1). Elle est souvent recommandée en médecine extrahospitalière, dans le traitement empirique des infections respiratoires comme les pneumonies à germes intracellulaires, la coqueluche ; les infections de la sphère ORL comme les otites, angines et pharyngites à streptocoque ; les infections génitales notamment à *Chlamydia trachomatis* ; certaines infections cutanées comme les dermo-hypodermes bactériennes (6).

Les macrolides peuvent être utilisés également en prophylaxie de l'endocardite et du rhumatisme articulaire aigu.

L'Azithromycine et la Clarithromycine sont les plus prescrites car elles possèdent un large spectre d'activité avec une bonne tolérance. De multiples galéniques sont commercialisées : traitement oral, injectable, topique, ophtalmologique (1).

Structure, indications et spectre des Lincosamides (12)

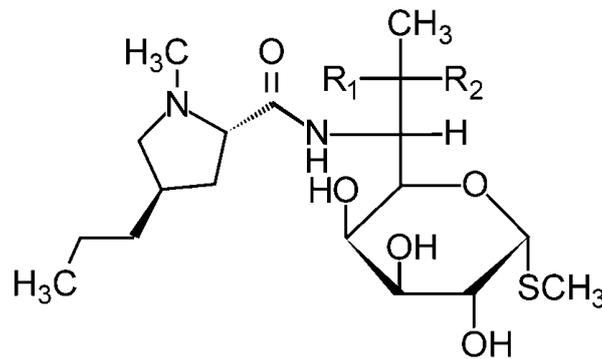


Figure 3: Structure chimique de la clindamycine ($R_1=H$, $R_2=C_1$) et de la lincomycine ($R_1=OH$, $R_2=H$) selon O. Kostopoulou et al. 2013 (12)

Le spectre des Lincosamides, qui sont produits par fermentation de *Streptomyces lincolnensis*, est proche de celui des macrolides. Il couvre le streptocoque, le staphylocoque, certaines bactéries anaérobies comme le *Clostridium perfringens*, et certains protozoaires comme *Toxoplasma gondii*. Il existe une résistance naturelle des BGN et d'*Enterococcus faecalis* (8).

Ils sont indiqués par exemple dans les infections cutanées et dans la prophylaxie de l'endocardite en cas de contre-indication aux pénicillines, dans les infections ostéo-articulaires à SAMS, et dans la toxoplasmose cérébrale en cas d'allergie aux sulfamides (3,6).

Les plus utilisés sont la Clindamycine ou la Lincomycine (3).

Structure, indications et spectre des Streptogramines

Il s'agit d'une famille formée de deux antibiotiques, la Pristinamycine (à partir de *Streptomyces pristinaespiralis*) et la Virginiamycine (à partir de *Streptomyces virginiae*). Chez l'Homme seule la Pristinamycine est utilisée en pratique clinique (9). Il s'agit d'un mélange de deux formations biochimiques synergiques (composés A et B), qui sont bactéricides en association, d'où le nom de Synergistines. Le composé A est de type hexadepsipeptide cyclique à 26 éléments cyclisé par une fonction lactone, et le composé B est un peptolide cyclique polyinsaturé cyclisé par une fonction lactone également (9,13).

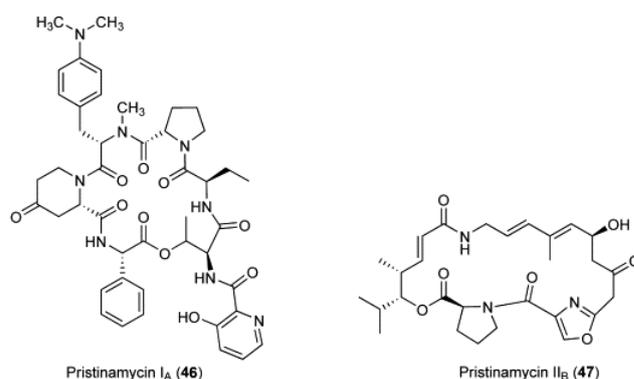


Figure 4 : Structure biochimique de la pristinamycine selon Sheo B. Singh et al. 2010 (13)

Le spectre des Streptogramines est également proche de celui des macrolides et des Lincosamides. On note une très bonne activité sur le Staphylocoque, mais également sur le Streptocoque, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* ; ainsi que contre *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia*, *Legionella* spp, et certaines bactéries anaérobies (6,9). Ils sont donc indiqués dans le traitement des infections cutanées (impétigo, érysipèle...), des infections respiratoires hautes, en relais au cours d'infections

sévères, ou encore en prophylaxie anti-infectieuse en cas d'allergies aux bêtalactamines (9).

Enterococcus et *Ureaplasma urealyticum* sont inconstamment sensibles. Les Streptogramines sont inactives sur les BGN (9).

Effets indésirables rapportés aux MLS

Les MLS sont considérés comme une classe ancienne et sûre d'antibiotiques, avec peu d'effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents sont des réactions gastro-intestinales (15-20% des cas avec l'Erythromycine, 5% avec les macrolides de deuxième génération). Des troubles cardiaques avec allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme sont rapportés, notamment avec l'Erythromycine et la Clarithromycine. Les réactions allergiques cutanées sont rares (0.4-3%) et assez peu étudiées dans la littérature (1,14).

2) Généralités sur les toxidermies

Epidémiologie

Les toxidermies, encore nommées réactions cutanéomuqueuses aux médicaments ou éruptions médicamenteuses, représentent des complications parmi les plus fréquentes de l'administration systémique d'un médicament : environ 30% des réactions indésirables aux médicaments (d'origine allergique ou non) sont cutanées, elles correspondent à 20% des déclarations de pharmacovigilance et elles surviennent chez 2 à 3% des patients hospitalisés (15–17).

Ces effets indésirables rares à très rares surviennent à la dose thérapeutique préconisée, et ne sont pas identifiés lors des études précliniques et cliniques précédant la mise sur le marché : l'importance des manifestations cutanées n'apparaît

qu'après, lorsqu'un nombre suffisamment important de patients a été exposé à la molécule (17,18).

Les toxidermies entraînent des hospitalisations prolongées avec augmentation de la morbi-mortalité, et peuvent avoir de sérieuses conséquences médico-légales et économiques (16,19–21).

Certains facteurs favorisent ces réactions médicamenteuses (16):

- Liés au patient :

- L'âge (il est souvent rapporté que les enfants sont moins atteints que les adultes),
- Le sexe (les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (22)),
- La prédisposition génétique avec certains haplotypes HLA (23,24) : Sheng-An Chen et al. ont retrouvé une association significative entre la présence de l'HLA-A*02 :07 et les toxidermies à la Clarithromycine dans une population chinoise (25). De même, le portage de l'allèle HLA-B*51 :01 semble être un facteur de risque pour les toxidermies à la Clindamycine, dans une population chinoise également (26),
- L'immunodépression ou certaines comorbidités (lupus, VIH, MNI, asthme...) (24),
- Les antécédents de réactions médicamenteuses allergiques (17,27)

L'atopie n'est pas un facteur de risque allergique en soi, mais serait plutôt un facteur de sévérité des réactions médicamenteuses (16).

- Liés au médicament (27):

- Haut poids moléculaire ou liaison haptène-protéine,
- Additifs et excipients utilisés dans la composition,

- Dose,
- Polymédication,
- Modalité d'administration (voie intra musculaire, administration intermittente et répétée, voie topique...),
- Durée d'administration (temps d'exposition à la molécule)
- Structure moléculaire propice à une interaction pharmacologique avec le système immunitaire adaptatif (théorie « pharmacological interaction ») (28)

Le délai d'apparition est variable d'un tableau clinique à l'autre, mais généralement plus court en cas de sensibilisation antérieure et lors d'une réexposition (18).

Les toxidermies peu sévères (érythème maculo-papuleux (EMP), urticaire) représentent plus de 90% des cas de toxidermies. Les formes graves (l'anaphylaxie, les vascularites médicamenteuses, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie (DRESS), l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé (EPFBG), l'érythème polymorphe et les nécrolyses épidermiques toxiques (NET)) sont observées dans 2 à 10% des cas (15,19).

Les critères de gravité à rechercher devant une suspicion de toxidermie sont : la sévérité des signes fonctionnels ressentis (prurit, brûlure...), la présence d'une atteinte des muqueuses (buccale, nasale, oculaire, génitale, anale...mais aussi digestive, respiratoire), un pourcentage élevé de surface corporelle atteinte, la présence de signes généraux (fièvre, altération de l'état général, adénopathies), un décollement cutané en peau saine (signe de Nikolsky), une atteinte d'organe interne dépistée par un bilan biologique large (insuffisance rénale, cytolyse hépatique, atteinte cardiaque, syndrome d'activation macrophagique ...), et l'évolution rapide.

Les antibiotiques sont les médicaments les plus pourvoyeurs de toxidermie, et plus particulièrement les bêtalactamines (17,29,30).

Classification

On distingue schématiquement deux grandes catégories de réactions indésirables aux médicaments : d'une part les mécanismes immuno-allergiques (31) médiés par les effecteurs cellulaires ou humoraux du système immunitaire, et d'autre part les mécanismes toxiques/pharmacologiques au cours desquels le médicament exerce directement son effet sur la cible (18).

La classification la plus utilisée pour les réactions cutanées médicamenteuses immuno-allergiques reste celle définie par Gell et Coombs en 1975 (16,31–33):

Reaction	Mechanism	Clinical features	Investigation
Type I	IgE-mediated, immediate reaction	Urticaria*, angio-oedema*, anaphylaxis*, bronchospasm*	Skin prick testing Intradermal testing Specific IgE testing Drug provocation
Type II	IgG/M-mediated cytotoxic reaction	Anaemia, cytopenia, thrombocytopenia	FBC/Coombs Test
Type III	IgG/M-mediated immune complexes	Vasculitis, lymphadenopathy, fever, arthropathy, rashes, serum sickness	C3, C4, ANA, ANCA, LFT, U&E, histology, CXR
Type IVa	Th1 cells activate monocyte/macrophages via IFN- γ and TNF- α	Contact dermatitis, bullous exanthema	Patch tests
Type IVb	Th2 cells drive eosinophilic inflammation via IL-5, IL-4, IL-13, eotaxin	Maculopapular and bullous rashes, etc.	Patch tests
Type IVc	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ cytotoxic T cells kill targets via perforin, granzyme B, FasL	Contact dermatitis, maculopapular, pustular and bullous exanthemata, etc.	Patch tests
Type IVd	T cells recruit and activate neutrophils via CXCL-8, GM-CSF	Pustular xanthemata	Patch tests

*These may also be non-immunologically mediated. ANA, antinuclear antibody; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; LFT, liver function test; U&E, urea and electrolytes; CXR, chest X-ray.

Figure 5 : Classification de Gell et Coombs (selon Posadas, Pichler et al. 2007)

-Type I : hypersensibilité immédiate (1 à 6h après la prise médicamenteuse), médiée par les IgE engendrant une activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, comprenant l'urticaire, l'angioedème et la réaction anaphylactique.

-Type II : réaction cytotoxique dépendant du récepteur membranaire cellulaire pour les immunoglobulines, mettant en jeu des anticorps IgM et IgG, comprenant le pemphigus médicamenteux ou le purpura lié à une thrombopénie médicamenteuse.

-**Type III** : réaction mettant en jeu des IgG, IgM ou le complément, via des dépôts de complexes immuns : vasculite, maladie sérique.

-**Type IV** : majoritaire, réaction retardée ou hypersensibilité retardée à médiation cellulaire par les lymphocytes T spécifiques d'antigènes. Ce type IV peut être divisé en sous-types selon différents mécanismes physiopathologiques : (34,35)

-IV a : réponse immunitaire Th1 (IFN gamma) avec activation des monocytes comme l'eczéma

-IV b : réponse immunitaire Th2 (IL 5 et IL 4) entraînant une inflammation éosinophilique comme dans certains EMP, le DRESS

-IV c : lyse des kératinocytes par les lymphocytes T cytotoxiques CD4 ou CD8 au cours des EPF, des NET

-IV d : recrutement et activation des PNN par les lymphocytes T, au cours de la PEAG

Imputabilité clinique (18)

L'imputabilité correspond à l'établissement d'un lien de causalité entre une manifestation clinique donnée et un médicament. Il s'agit d'une démarche probabiliste qui s'appuie sur un faisceau d'arguments (36). La méthode d'imputabilité officielle en France, dite méthode Bégaud (*annexe 1*), actualisée en 2011, distingue l'imputabilité extrinsèque et l'imputabilité intrinsèque (37–39).

- **L'imputabilité extrinsèque** repose sur la connaissance dans la littérature (publications préalables, dossiers de pharmacovigilance...) de réactions identiques imputables à un médicament donné. Elle est classée en « exclue », « douteuse », « plausible », « vraisemblable » ou « très vraisemblable ».
- **L'imputabilité intrinsèque** repose sur des critères chronologiques (délai entre le début du traitement et la réaction médicamenteuse, évolution à l'arrêt du

traitement, récurrence en cas de réintroduction accidentelle du traitement) et des critères sémiologiques (manifestations cliniques, existence de facteurs favorisants éventuels, élimination des diagnostics différentiels éventuels, résultats d'examens complémentaires éventuels).

En cas d'imputabilité intrinsèque identique pour plusieurs médicaments suspects, c'est l'imputabilité extrinsèque qui permet de trancher. La réalisation d'une frise médicamenteuse est essentielle pour établir l'imputabilité intrinsèque.

3) Toxidermies par hypersensibilité immédiate

Physiopathologie

L'hypersensibilité immédiate correspond à la réaction qui survient dans les quelques minutes suivant l'introduction d'un allergène dans l'organisme (40).

-Étape de sensibilisation

Lors de la pénétration d'un antigène (allergène) dans l'organisme pour la toute première fois, ce dernier est pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA : cellules dendritiques et cellules de Langerhans de la peau) afin d'être présenté aux lymphocytes T (LT) CD4+ au sein des organes lymphoïdes secondaires. Ces derniers vont se différencier en lymphocytes dit « Helper » (TH) de type Th2, entraînant la synthèse d'interleukines comme IL-4, IL-5, IL-10, IL-13... qui provoquent la différenciation des lymphocytes B (LB) en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques de l'allergène. Ces IgE se fixent ensuite principalement sur les mastocytes et les polynucléaires basophiles via leur récepteur de haute affinité FcεRI.

Cette sensibilisation est cliniquement silencieuse, il s'agit d'une condition nécessaire mais non suffisante au déclenchement d'une réaction allergique (41).

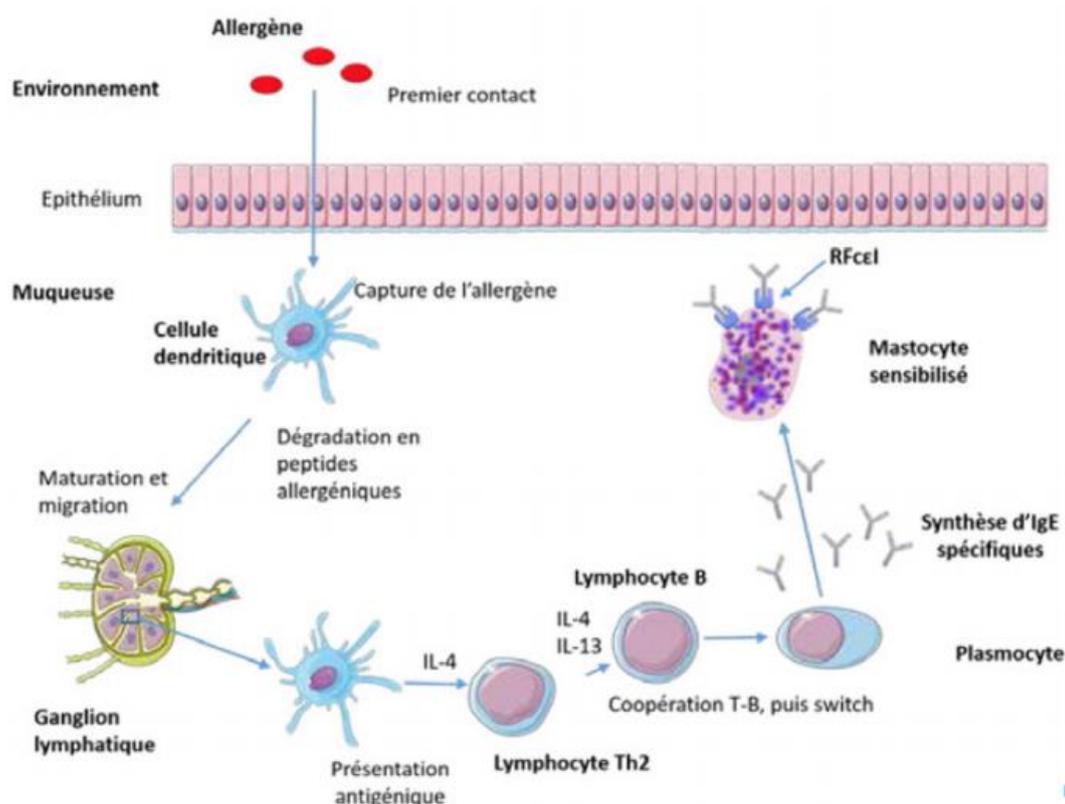


Figure 6 : Étape de sensibilisation au cours de la réaction d'hypersensibilité immédiate selon B. Evrard et al. 2020 (39)

-Étape effectrice

Cette étape survient à l'occasion d'une nouvelle rencontre avec l'allergène, et est à l'origine des manifestations cliniques allergiques. L'allergène est reconnu par les IgE préformées spécifiques fixées sur les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles circulants grâce à leur fragment Fab, entraînant leur activation et la libération en quelques secondes de médiateurs préformés contenus dans les granules cytoplasmiques (dont l'histamine est le chef de file). Ces médiateurs sont responsables de la phase aiguë de la réaction, avec vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, œdème, hypersécrétion muqueuse et bronchoconstriction. L'histamine a une durée d'action très courte et est rapidement relayée par d'autres médiateurs

préformés comme la sérotonine, l'héparine, la tryptase, etc...
 Secondairement, les mastocytes libèrent en quelques heures des médiateurs néoformés dérivés de l'acide arachidonique (constituant des phospholipides membranaires), qui est métabolisé d'une part en prostaglandines par la voie des cyclo-oxygénases, et d'autre part en leucotriènes par la voie de la lipo-oxygénase. La prostaglandine est responsable d'une vasodilatation majeure tandis que les leucotriènes entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire et favorisent l'adhésion leucocytaire à la surface des cellules endothéliales (avec l'aide entre autres du facteur d'activation plaquettaire).
 Enfin, au-delà de 6h d'activation, d'autres molécules comme des chimiokines et cytokines sont secrétées par les mastocytes et participent au recrutement de médiateurs secondaires comme les PNE, également sensibilisés au préalable par les IgE, permettant l'amplification de la réaction inflammatoire (41).

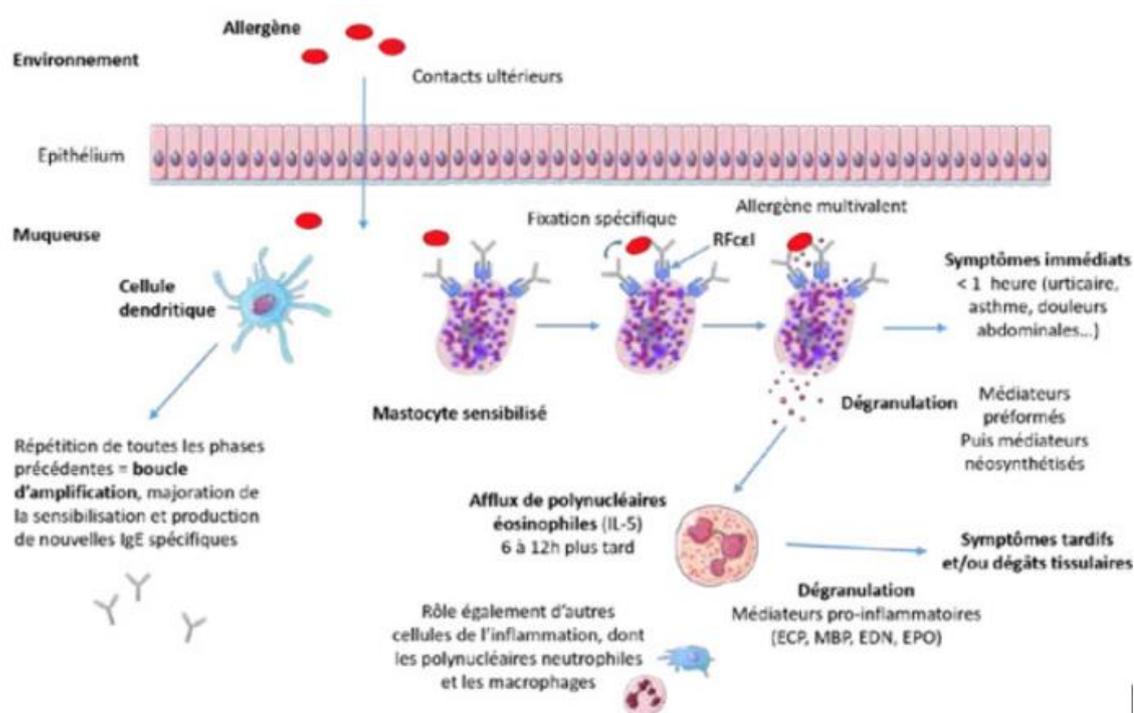


Figure 7 : Étape effectrice de la réaction d'hypersensibilité immédiate selon B. Evrard et al. 2020 (39)

Clinique : Urticaire et angioedème (18)

Ces manifestations sont liées à une cause médicamenteuse dans environ 10% des cas. La vasodilatation entraîne un œdème : dermique dans l'urticaire et dermo-hypodermique dans l'angioedème.

- **L'urticaire** est reconnaissable par ses maculo-papules œdémateuses monomorphes, prurigineuses, entourées d'un halo érythémateux, fugaces et mobiles, disparaissant sans traces en 24 à 48h (42).



Figure 8: Urticaire aiguë. Service de Dermatologie, CHU Lille.

-**L'angioedème** est une urticaire profonde formant un œdème rosé ou blanc, peu ou non prurigineux, touchant les zones de laxité comme les paupières, les lèvres, les organes génitaux, les mains et les pieds. Il s'accompagne fréquemment d'une sensation de tension douloureuse. Sa gravité est liée à l'atteinte muqueuse notamment pharyngolaryngée, pouvant entraîner une détresse respiratoire conduisant au décès en l'absence de prise en charge adaptée.

-**Le choc anaphylactique** est la forme la plus sévère, avec mise en jeu du pronostic vital, secondaire à la libération massive de médiateurs comme l'histamine par les mastocytes et polynucléaires basophiles circulants. Il se manifeste par une symptomatologie systémique se développant selon une chronologie plus ou moins stéréotypée.

La classification de Ring et Messmer permet de coter la gravité selon la symptomatologie clinique en 4 grades (43):

Grades	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale grave collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique.
IV	Arrêt cardiaque

Figure 9 : Classification de Ring et Messmer sur les critères de gravité de la réaction anaphylactique selon E. Baudouin et al. 2020 (42)

Prise en charge

L'essentiel de la prise en charge consiste en l'arrêt immédiat et l'éviction définitive du médicament imputable.

L'urticaire banale se traite par un antihistaminique de deuxième génération per os pendant plusieurs jours. En cas de sévérité de l'urticaire ou d'angioedème menaçant, on ajoute à cet antihistaminique une corticothérapie systémique en cure courte.

Enfin le traitement en urgence en cas de choc anaphylactique avec mise en jeu du pronostic vital (détresse respiratoire, malaise, hypotension...) repose sur l'injection d'adrénaline en intramusculaire à la posologie de 0.3 à 0.5 mg, associée à un remplissage vasculaire, une oxygénothérapie si besoin et une corticothérapie intraveineuse. Des mesures de libération des voies aériennes peuvent être nécessaires (44).

Un kit d'adrénaline auto-injectable est prescrit aux sujets à risque de réaction anaphylactique grave.

4) Toxidermies par hypersensibilité retardée

Physiopathologie (33)

Contrairement à l'hypersensibilité immédiate, il s'agit ici d'une hypersensibilité à médiation cellulaire, qui ne met donc pas en jeu les immunoglobulines, mais les LT (17).

-Étape de sensibilisation ou d'immunisation

Quelques jours après la présentation de l'allergène par les CPA aux LT dans les ganglions lymphatiques, une certaine proportion de ces LT se différencie en lymphocytes Helper de type Th1, grâce à une stimulation par l'IL-12 produite par les CPA. Ces lymphocytes Th1 possèdent des récepteurs spécifiques de l'allergène et produisent de l'IL-2, entraînant une forte prolifération de LT spécifiques et de LT mémoires, qui ont une longue durée de vie et permettront la reconnaissance rapide de l'allergène en cas de nouveau contact (41).

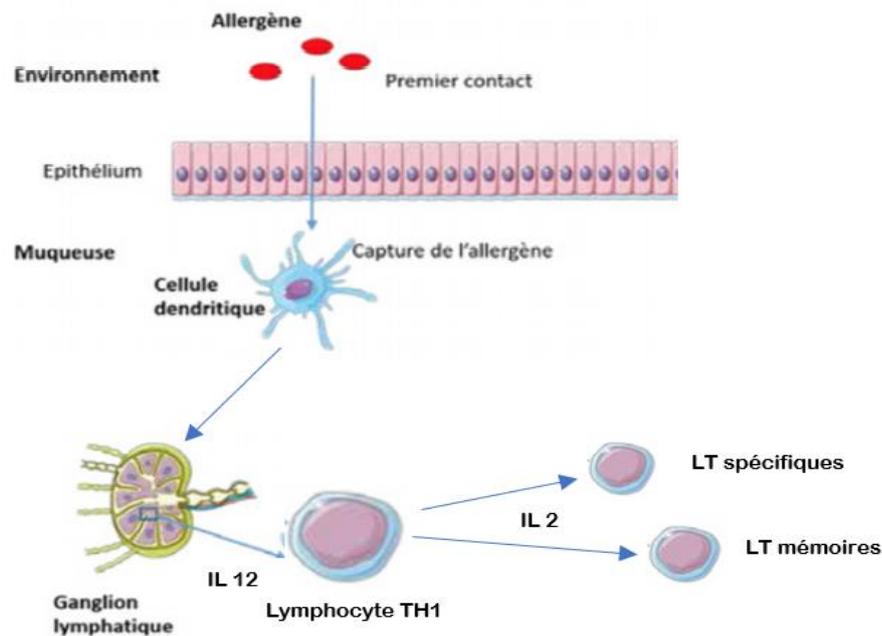


Figure 10 : Étape d'immunisation au cours de la réaction d'hypersensibilité retardée

-Étape inductrice ou amplificatrice spécifique initiale

Il s'agit de la reconnaissance de l'allergène spécifique par les lymphocytes Th1 mémoires lors d'un contact ultérieur. Cela induit une production d'IL-2, permettant le recrutement et l'activation locale d'un plus grand nombre de lymphocytes T, qui prolifèrent à leur tour et donnent naissance à d'autres lymphocytes T mémoires et effecteurs (41).

-Étape effectrice

Les lymphocytes T effecteurs ainsi recrutés et activés produisent des cytokines comme le LIF (facteur inhibant la migration des leucocytes) et le LAF (facteur activateur des leucocytes) entraînant un afflux de PNN pendant les premières heures de la réaction. Dans un second temps ces LT effecteurs produisent également des cytokines chimiotactiques et activatrices de cellules mono-macrophagiques et apparentées (comme les cellules de Langherans), comme le MCP (macrophage-chemotactic protein-1) et le MIF/MAF (macrophage migration-inhibiting factor/macrophage activating factor).

Ainsi recrutées, les cellules de l'infiltrat inflammatoire vont détruire localement l'allergène cible et induire des lésions tissulaires, notamment par libération dans le microenvironnement de substances cytotoxiques et/ou en s'attaquant directement aux cellules sur lesquelles est fixé l'antigène. Certaines de ces cytokines favorisent également la prolifération des kératinocytes et/ou stimulent de façon générale la réaction inflammatoire (41).

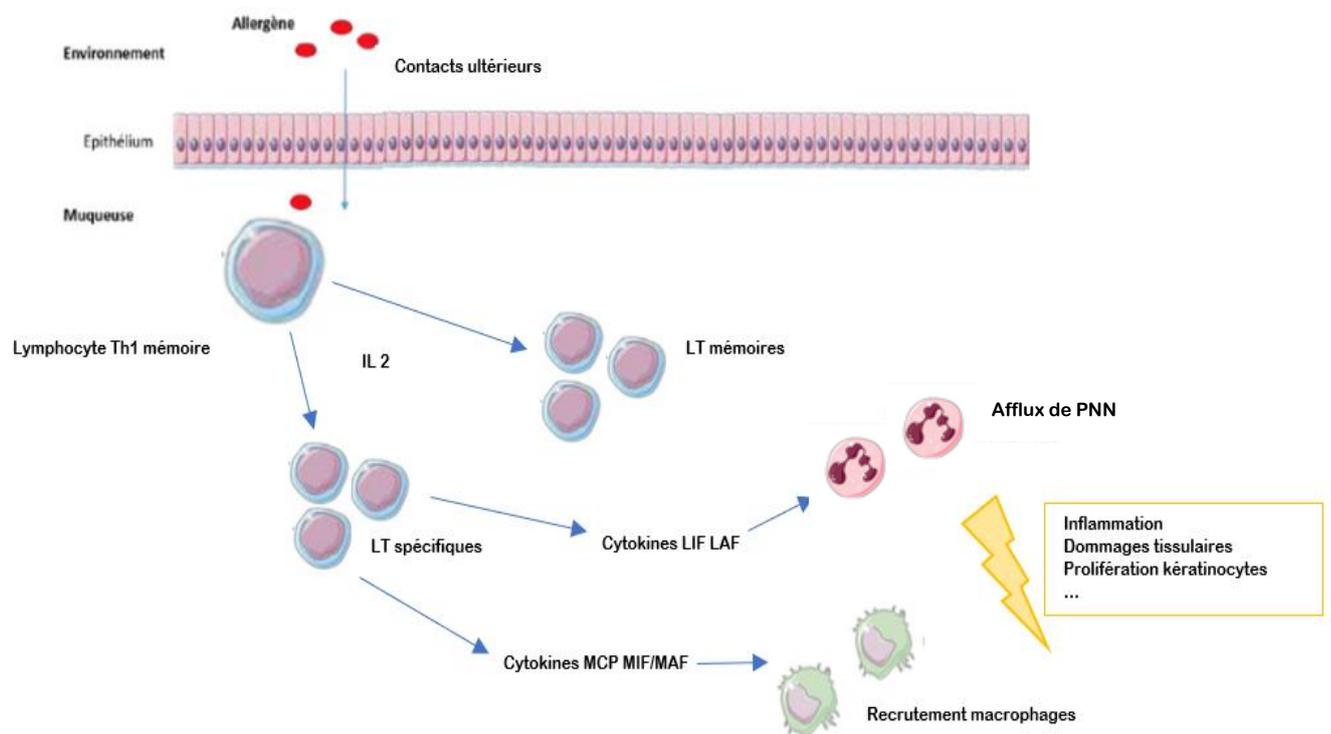


Figure 11 : Étape inductrice et étape effectrice au cours de l'hypersensibilité retardée

Exanthème maculo-papuleux (EMP) (18)

Avec l'urticaire, il fait partie des toxidermies les plus fréquentes (90% des cas selon une vaste cohorte prospective (45)). Il survient 1 à 10 jours après le début du traitement, on parle classiquement « d'érythème du 9^{ème} jour ». Les macules et/ou papules érythémateuses, plus ou moins confluentes, s'étendent progressivement à la majeure

partie du tégument en 3 à 5 jours. Elles peuvent être accentuées dans les plis, et sont peu ou non prurigineuses. L'éruption peut être assez polymorphe, parfois purpurique aux membres inférieurs. Elle épargne le plus souvent les muqueuses. La guérison survient en une dizaine de jours à l'arrêt du médicament inducteur, avec une fine desquamation.



Figure 13 : EMP. Service de dermatologie, CHU de Lille



Figure 12 : EMP. Service de dermatologie, CHU de Lille

Les éruptions virales sont le principal diagnostic différentiel. L'éruption peut être accompagnée ou non d'une éosinophilie sanguine. Une atteinte viscérale sous-jacente est possible, notamment en cas de fièvre, adénopathies ou atteinte cutanée $> 60\%$ de la surface corporelle totale. L'examen histologique est souvent peu contributif mais peut retrouver une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire, une exocytose lymphocytaire, ou la présence de polynucléaires éosinophiles.

Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG)

Elle représente environ 5 à 20% des toxidermies hospitalisées. Elle se caractérise par l'apparition brutale, dans un délai de 1 à 3 jours après le début du médicament en cause, d'un semis de micro-pustules stériles non folliculaires sous cornées, sur un placard cutané rouge vif débutant dans les grands plis, et pouvant s'étendre au reste du tégument (prédominance au tronc, visage, cou, plis axillaires et inguinaux) (24). La coalescence des pustules peut conduire à des décollements cutanés superficiels. Des sensations à type de brûlure sont fréquemment rapportées. L'atteinte muqueuse est observée dans 10 à 20% des cas. Les manifestations cutanéomuqueuses disparaissent sans séquelles en une dizaine de jours après l'arrêt du traitement causal, avec une phase de desquamation caractéristique (46).



Figure 14 : PEAG. Service de dermatologie, CHU de Lille.

Une fièvre et des adénopathies périphériques peuvent être présentes, les atteintes viscérales sont plutôt rares. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est constante, avec une élévation de la CRP. Les diagnostics différentiels principaux sont les pustules d'origine infectieuse ou le psoriasis pustuleux (46).

La biopsie cutanée est souvent évocatrice, montrant des pustules intra-épidermiques ou sous cornées multiloculaires, avec exocytose d'éléments inflammatoires dans l'épiderme et des nécroses kératinocytaires (24).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Il représente environ 10% des toxidermies hospitalisées. Il s'agit de la toxidermie au délai d'apparition le plus long, entre 2 et 6-8 semaines (18). Il se caractérise par un exanthème maculopapuleux morbiliforme, prurigineux, étendu, symétrique s'étendant à l'ensemble du tégument, prenant une couleur rouge foncé à violine particulière. Une atteinte œdémateuse des extrémités et de la face est un bon élément en faveur du diagnostic. L'évolution de l'éruption est généralement descendante, avec coalescence et infiltration des éléments érythémateux jusqu'à l'érythrodermie. Une atteinte muqueuse peut être associée, mais il n'y a pas de décollement cutané. Des éléments plus polymorphes peuvent être observés : cocardes, purpura, vésico-bulles secondaires à l'intensité de l'œdème... (47)



Figure 15 : DRESS. Service de dermatologie, CHU de Lille.

Les manifestations systémiques sont fréquentes, non corrélées à l'intensité de l'atteinte cutanée. Il existe une altération de l'état général, avec une fièvre élevée à 39-40°C, une poly-adénopathie périphérique supra centimétrique. L'atteinte hépatique est la plus fréquente (40 à 80% des patients), révélée par une hépatomégalie et une cytolyse parfois intense, et pouvant s'accompagner d'une cholestase anictérique. L'atteinte rénale touche environ 20-30% des patients, il s'agit le plus souvent d'une néphrite interstitielle avec élévation de la créatinine et parfois protéinurie. D'autres atteintes sont décrites mais rares : encéphalites, pneumopathies interstitielles, myocardites, péricardites, atteintes digestives... (48) La guérison survient lentement à l'arrêt du médicament inducteur, mais dans de rares cas le DRESS peut se chroniciser avec des poussées subintrantes pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois. Des formes mortelles sont observées dans 10% des cas, le plus souvent imputables à l'atteinte hépatique (27,49).

Le bilan biologique met en évidence une hyperéosinophilie majeure, et de grands lymphocytes activés hyper-basophiles sont visualisés au frottis sanguin, similaires à ceux observés dans les infections virales. Un syndrome d'activation macrophagique peut être associé, constituant un facteur de gravité (cytopénies, hémophagocytose au myélogramme). Le syndrome inflammatoire est marqué. Les réactivations virales (HHV6, HHV7, EBV, CMV) sont classiques et recherchées par PCR quantitative dans le sang (50).

L'histologie cutanée montre un infiltrat lymphocytaire non spécifique avec présence de PNE et de nécroses kératinocytaires.

Le score REGISCAR est un score de probabilité qui aide au diagnostic de DRESS de manière rétrospective (49,51,52). (*annexe 2*)

Nécrolyses épidermiques toxiques (NET)

Ce spectre regroupe le Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), qui se caractérise par une zone de décollement cutané <10%, et le syndrome de Lyell (SL) qui se caractérise par une zone détachée ou détachable > 30%. On parle de syndrome de chevauchement entre 10 et 29%. Un SJS peut d'ailleurs évoluer, par confluence des bulles et décollements cutanés, en un véritable SL. Il s'agit d'une urgence dermatologique (24).

L'incidence des NET est estimée à 1 à 2/ million d'hab/ an en France d'après une revue de la littérature (24,53,54).

Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus, avec une intrication de facteurs génétiques, pharmacologiques, immunologiques de type IV, infectieux (*Mycoplasma pneumoniae* et herpes virus), et toxiques (53). On observe de manière intéressante dans la littérature une augmentation de leur incidence chez les patients positifs pour le VIH et chez les greffés de moelle (27). Le délai d'apparition après exposition médicamenteuse est de 5 à 28 jours (18). L'éruption débute fréquemment au visage et à la partie supérieure du tronc, douloureuse, violacée à purpurique, d'extension rapide à l'ensemble du tégument. Les placards érythémateux se recouvrent de vésicules confluentes, évoluant en un décollement cutané épidermique en « linge mouillé », avec un signe de Nikolsky positif en peau saine. Le derme sous-jacent visualisé est classiquement rouge suintant (différent du décollement plus superficiel observé dans les PEAG). L'atteinte des muqueuses (conjonctivite, chéilite...) est prédominante, parfois inaugurale, survenant chez 90% des patients. Les décollements muqueux multifocaux sont responsables de douleurs et d'une gêne fonctionnelle majeure.

L'altération de l'état général est marquée, avec une fièvre élevée, des troubles de la thermorégulation. L'atteinte respiratoire est fréquente et grave, par nécrose de l'épithélium trachéo-bronchique. Des nécroses de l'épithélium digestif sont également possibles (53).



Figure 17 : Syndrome de Lyell. Service de dermatologie, CHU de Lille.



Figure 16: Syndrome de Lyell. Service de Dermatologie, CHU de Lille.

La mortalité est élevée, de 10 % pour le SJS à 35-40% pour le SL, le plus souvent par surinfection bactérienne (*Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*), ou parfois par œdème pulmonaire, embolie pulmonaire, ou encore hémorragie digestive. La cicatrisation est lente, avec des séquelles fonctionnelles et esthétiques (troubles pigmentaires, anomalies des phanères...) observées chez plus de 90% des patients survivants (27).

Sur le plan biologique, des cytopénies sont fréquemment observées, et on note l'absence d'éosinophilie. La réalisation d'une biopsie cutanée est la règle, montrant une nécrose de toutes les assises épidermiques, séparées du derme qui lui est sans anomalie, avec une réaction inflammatoire minime (24).

Le SCORTEN est un score pronostique clinico-biologique permettant d'estimer le risque de décès à la phase aiguë chez ces patients (55,56).

1 point par item :

- Âge > 40 ans
- Cancer, hémopathie
- Décollement cutané > 10 %
- Pouls > 120/min
- Bicarbonate < 20 mmol/l
- Urée > 10 mmol/l
- Glycémie > 14 mmol/l

Score total	Estimation du risque de décès à la phase aiguë
0-1	3 %
2	12 %
3	35%
4	58%
>5	90%

Figure 18 : SCORTEN

Érythème polymorphe médicamenteux

L'érythème polymorphe médicamenteux doit être distingué du véritable érythème polymorphe d'origine infectieuse, le plus souvent induit par HSV ou Mycoplasma

pneumoniae. Cette éruption se caractérise par un tableau de lésions érythémateuses dites « en cible » ou « en cocarde » comportant 3 anneaux concentriques, qui peuvent être uniquement cutanées (érythème polymorphe mineur) ou cutanéomuqueuses (érythème polymorphe majeur). Or dans l'érythème polymorphe médicamenteux, les cocardes sont atypiques, et de localisation préférentielle au tronc et à la racine des membres, tandis que l'érythème polymorphe infectieux est plutôt de disposition acrale. Il est souvent considéré comme une forme mineure de SJS. Quelques cas d'érythème polymorphe à l'Erythromycine sont rapportés dans la littérature (27,57).



Figure 20 : Erythème polymorphe. Service de Dermatologie, CHU de Lille.



Figure 19 : Atteinte muqueuse d'érythème polymorphe. Service de Dermatologie, CHU de Lille.

Érythème pigmenté fixe (EPF) (18)

C'est la seule toxidermie pouvant être considérée comme d'origine médicamenteuse certaine.

Il s'agit de lésions papuleuses ou en plaques, rondes ou ovalaires, bien limitées, érythémateuses à violacées, parfois bulleuses en leur centre, globalement symétriques. Les localisations préférentielles sont les pieds, les mains, la région génito-anale, les muqueuses. Elles peuvent être multiples, ce qui constitue un facteur de gravité.

Elles guérissent rapidement à l'arrêt du médicament en cause, en laissant une hyperpigmentation résiduelle, et réapparaissent au même site en 1 à 4 jours en cas de réintroduction du médicament impliqué. Les tests cutanés sont positifs dans 40% lorsqu'ils sont réalisés sur les sites lésionnels (27).



Figure 21: EPF. Service de Dermatologie, CHU de Lille.

Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)

Cette toxidermie est définie par la survenue en quelques heures ou quelques jours d'un érythème bien limité et symétrique de la région péri-anale ou péri-génitale, et d'au moins un autre grand pli. Il n'existe en général pas d'atteinte systémique. Des micro-papules, pustules, vésicules peuvent être présentes. On parle de syndrome Babouin si l'on retrouve une sensibilisation cutanée préalable à la molécule.

La biopsie cutanée montre de manière constante un infiltrat périvasculaire superficiel de cellules mononuclées (27).

5) Explorations allergologiques

Les recommandations de la Working Party of the European Society of Contact Dermatitis proposées en 2001 afin de standardiser la procédure des tests cutanés dans les toxidermies médicamenteuses sont encore utilisées aujourd'hui (58). Les tests allergologiques cutanés permettent d'obtenir une preuve de la sensibilisation à une molécule donnée, à condition d'être interprétés correctement en fonction du contexte clinique (16,59,60).

Les tests cutanés allergologiques doivent être réalisés entre 6 semaines et 6 mois après la guérison complète de la toxidermie, et au moins un mois après l'arrêt d'une éventuelle prise de corticoïdes. Les antihistaminiques doivent avoir été arrêtés depuis 7 jours avant la réalisation des tests (61–63). Ces tests sont contre-indiqués de manière relative chez la femme enceinte (58,62). De même ils ne doivent pas être réalisés sur les zones d'eczéma sévère (62).

Les tests allergologiques sont réalisés de la façon suivante au CHU de Lille dans le service de dermatologie, en fonction du type de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse (63) :

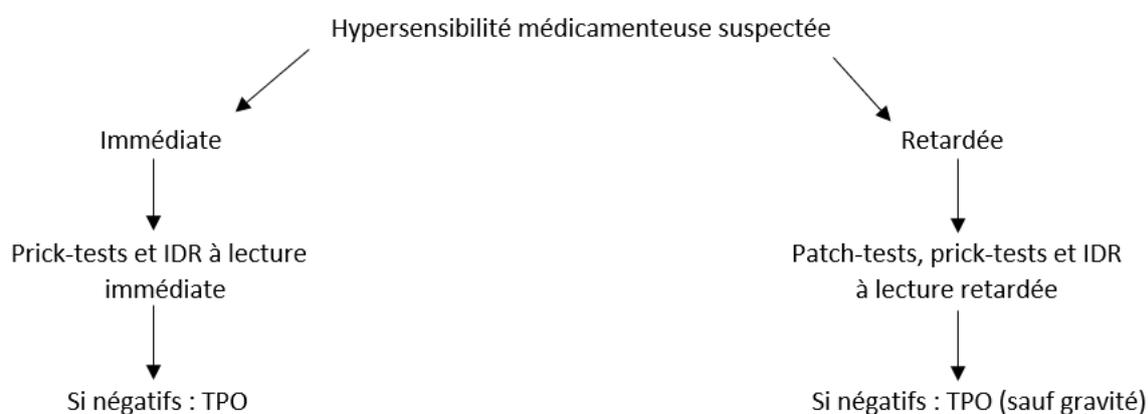


Figure 22 : Arbre décisionnel pour la réalisation des tests allergologiques dans l'exploration des hypersensibilités médicamenteuses

Les tests allergologiques s'arrêtent pour une molécule donnée si le test est positif mais se poursuivent pour les autres molécules testées si elles sont négatives (y compris au sein de la même classe médicamenteuse).

Il faut noter que même réalisés dans de bonnes conditions, les tests cutanés sont négatifs dans 30 à 50% des cas, n'excluant pas l'éventuelle imputabilité de la molécule (16). Par exemple dans le cadre des NET, la sensibilité des patch-tests (PT) est inférieure à 30% (17). Cette négativité peut être expliquée soit par : l'absence de formation du métabolite en cause dans la peau, une réaction non immunomédiée, la présence de facteurs concomitants lors de la réaction cutanée non présents à la réalisation des tests (infection virale, réaction croisée synergique entre deux molécules...) (58,63). Les tests cutanés à lecture immédiate sont ceux qui ont été le plus développés et étudiés, avec dans l'ensemble une bonne valeur diagnostique (64).

Par exemple, dans le cas des allergies IgE médiées aux pénicillines, l'association des tests allergologiques cutanés et de la provocation orale a une valeur prédictive négative de 99% (17).

Une étude rétrospective sur des patients adressés pour réalisation de tests allergologiques dans le cadre d'une réaction médicamenteuse de 1996 à 2006 retrouvait une VPN pour l'ensemble des tests allergologiques cutanés (IDR, SPT, PT) de 89.6% (65,66). Cependant, cette étude précise également que le TPO reste le gold standard indispensable en cas de négativité des tests cutanés.

La valeur diagnostique des PT est bien connue dans les eczémas de contact, en revanche la lecture retardée des IDR et PT est moins bien connue et plus incertaine

dans les réactions d'HSR, ce qui peut s'expliquer par l'implication d'une réaction immunitaire complexe et évolutive (64).

Une revue de la littérature retrouvait une VPN d'au moins 79% pour les patchs tests effectués dans les réactions d'HSR aux antibiotiques (67).

Pour les réactions d'HSR, les IDR à lecture retardée sont plus sensibles que les patchs tests, selon une étude concernant les HSR aux pénicillines (68,69). De même, les PT sont moins sensibles dans le cadre de réactions cutanées sévères impliquant une HSR de type IV c médiée par les lymphocytes cytotoxiques, comme les SJS et SL (64,70).

Méthodologie des patchs tests

Les patchs tests sont recommandés pour étudier les réponses d'hypersensibilité retardée médiée par les LT, et sont utilisés selon la même méthode que pour l'exploration des dermatoses de contact (61,62). Cependant en cas de réaction sévère (DRESS, Lyell, SSJ), ils sont en général réalisés à des concentrations moindres. Il est important de tester les molécules d'une même famille ou de même structure biochimique afin de repérer les réactions croisées (58).

Avant de procéder à la réalisation des PT, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de facteurs influençant leur résultat ou leur lecture, notamment le site testé doit être indemne de toute dermatose et ne pas avoir été exposé récemment aux UV. Les patients sont informés que durant la période de pose il ne faut ni mouiller les tests ni les décoller (ni bain, ni douche, ni sport...) (71).

La technique consiste à disperser les allergènes soit dans de la vaseline blanche (si allergène lipophile) soit dans de l'eau (si allergène hydrophile) afin d'atteindre une concentration déterminée, et de les appliquer ensuite sur la peau saine, le plus souvent dans le haut du dos, en occlusion dans des cupules ou dispositifs disponibles (16,72).

En effet, le dos est choisi dans la majorité des cas en lien avec les travaux de Weissenbacher et collaborateurs (73), car les réactions y sont plus fréquemment positives, en comparaison au bras (94% versus 69%). D'après Oldhoof et collaborateurs (74), le véhicule offrant les réactions les plus fréquentes et les plus visibles reste la vaseline, qui est donc d'utilisation courante. Si possible le PT est réalisé avec le produit commercialisé, et toutes les galéniques peuvent être utilisées : les molécules injectables peuvent être utilisées directement ; pour les pilules il est procédé au retrait de la coque et à l'écrasement dans un mortier avec un pilon afin d'obtenir une poudre fine, qui sera diluée à 30% dans un véhicule adapté (vaseline blanche, eau stérile ou NaCl 0.9%) ; les comprimés peuvent être écrasés selon cette même méthode. Dans les autres cas les tests sont réalisés avec la substance pure diluée à 10%. Les conservateurs, colorants et excipients doivent également être testés si possible (58).

La préparation et la pose des PT s'effectuent par une équipe dédiée ayant l'expérience de cette tâche. Les allergènes sont préparés en amont, déjà dilués aux concentrations requises selon les recommandations (75) et contenus dans des seringues conservées au réfrigérateur (4°C) et protégées de la lumière. Une petite quantité (20mg pour la vaseline, 15µL pour les liquides) d'allergène est ensuite déposée dans des chambres individuelles sur une plaque préformée en aluminium ou en plastique (62).

La plaque est ensuite posée dans le dos du patient et maintenue à l'aide d'un adhésif, en occlusion. Chaque chambre est numérotée en commençant par celle en haut à gauche, et il s'agit de reporter sur une feuille la correspondance entre les numéros et les allergènes afin de faciliter l'interprétation.

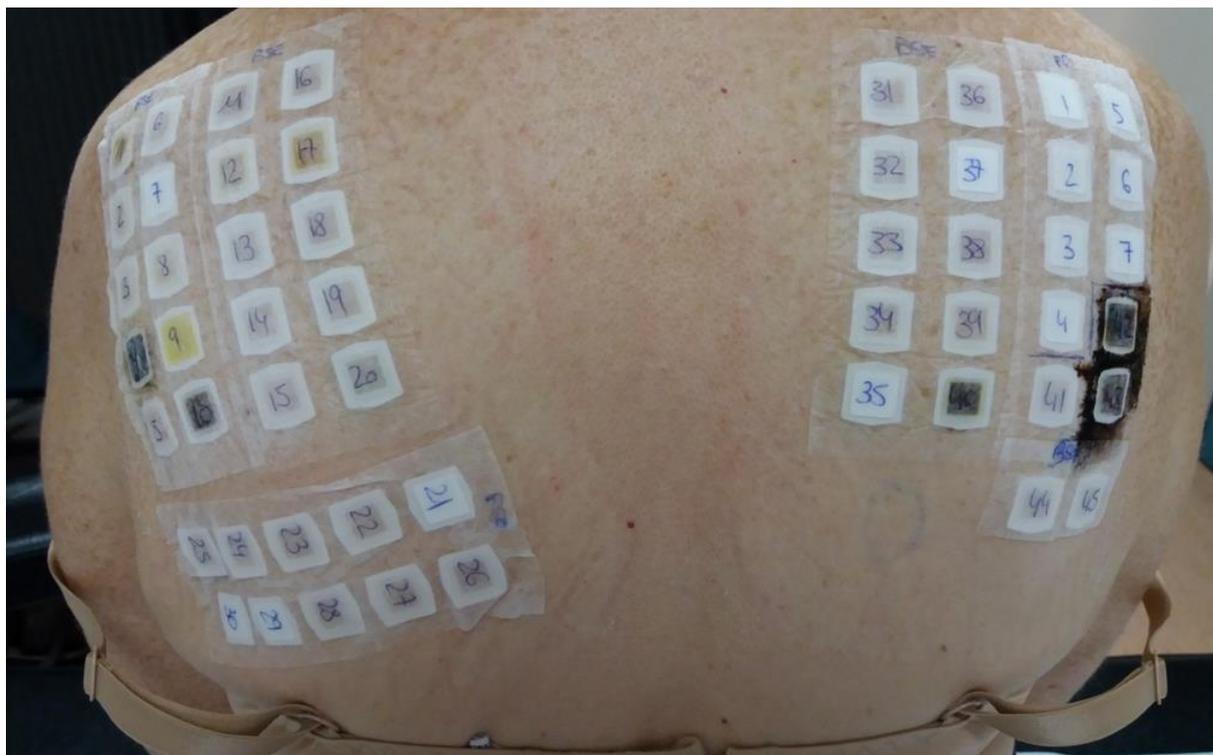


Figure 23 : Pose de patch tests. Service de Dermatologie, CHU de Lille.

Pour l'EPF, les PT doivent être réalisés dans le dos sain mais également sur les plaques pigmentées résiduelles (58,72).

A noter que des photo-patchs tests peuvent être réalisés dans le cadre de réactions médicamenteuses photosensibles, par irradiation à 5 ou 10J/cm d'ultra-violets après retrait du patch à J1 (58,63).

Ils sont appliqués dans le dos du patient pendant 24h puis on procède en général à deux lectures, à 48h et à 72h ou 96h. Parfois une troisième lecture est effectuée au 7^{ème} jour pour des allergènes spécifiques comme les corticoïdes, ou lorsque les PT des lectures précédentes sont négatifs, selon les recommandations de lectures des PT selon l'EFTAD (58,62,76).

Un test est considéré comme positif s'il reproduit une réaction d'eczéma en présence de l'allergène, et l'analyse s'effectue conformément aux recommandations, avec les critères du score International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (72,76):

- - : test négatif
- +/- : test douteux se résumant à un érythème simple
- + : positif faible avec érythème et œdème
- ++ : fortement positif avec érythème, œdème et vésicules bien visibles
- +++ : réaction violemment positive avec érythème, œdème et vésicules coalescentes ou bulles
- IR : irritant



Figure 24 : test +

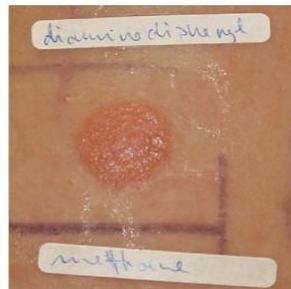


Figure 26 : test ++



Figure 25 : test +++

A noter que les réactions cotées « ++ » et « +++ » selon l'ICDRG, avec apparition de vésicules et bulles par coalescence, sont exceptionnelles dans l'exploration des hypersensibilités médicamenteuses, et plutôt retrouvées dans l'exploration des eczémas de contact, qui n'ont pas exactement le même mécanisme physiopathologique.

Les effets indésirables sont le plus souvent bénins, mais peuvent gêner l'interprétation des tests (62):

- Réactions locales au sparadrap à type de pustules folliculaires
- Surinfections locales, pouvant entraîner également des troubles cicatriciels
- Réactions urticariennes : dermographisme au retrait du PT
- Réactions allergiques au matériel de test : feutre, vaseline, cupules d'aluminium

Parmi les réactions plus sévères mais exceptionnelles on peut citer :

- Le risque d'anaphylaxie
- Les troubles de la pigmentation séquellaire transitoires ou définitifs
- La sensibilisation active à un allergène.

La positivité des patchs tests dans les réactions cutanées médicamenteuses dépend du type de médicament ainsi que du type de réaction cutanée.

Méthodologie des prick tests

Le prick test (ou skin prick test SPT) est un test cutané explorant principalement la sensibilisation à divers allergènes, médiée par des immunoglobulines E (IgE) spécifiques présentes à la surface des mastocytes. Il s'agit d'une méthode permettant le diagnostic des sensibilisations, en provoquant une réaction allergique contrôlée de faible ampleur. Le SPT est l'examen de première intention du bilan allergologique (16).

Les SPT sont réalisés à base d'extraits d'allergènes purifiés et standardisés qui sont appliqués sur l'épiderme sous forme liquide, puis pénétrés dans les couches superficielles de l'épiderme de façon non douloureuse (77–79).

Dans le cadre de l'exploration des réactions cutanées aux médicaments, ils sont réalisés avec la forme commercialisée du traitement. Si la réaction était une urticaire, des dilutions progressives sont réalisées (58).

Le patient, assis, positionne son avant-bras en supination, reposant sur une table afin d'obtenir une position confortable. Des repères au marqueur dermographique sont

réalisés tous les 2cm (afin d'éviter les résultats croisés par mélange) sur l'avant-bras du patient, après désinfection à l'alcool. Une goutte de chaque allergène est déposée en regard des repères, puis le produit est pénétré dans l'épiderme au moyen d'une petite lancette stérile à usage unique, avec un léger mouvement de rotation dans la peau, d'une profondeur d'environ 1mm. Une lancette différente est utilisée pour chaque allergène afin d'éviter les contaminations. Cette méthode ne doit pas occasionner de saignement. Pour faciliter l'interprétation, un témoin positif (histamine) et un témoin négatif (sérum physiologique stérile) sont utilisés. La lecture du test s'effectue à 20 minutes, après avoir essuyé les gouttes de produit restantes à l'aide d'une compresse (77–79).

La réaction est considérée comme positive si l'on note l'apparition d'une papule de diamètre supérieure à 3mm ou plus de 50% du témoin positif.



Figure 27 : Prick tests. Service de Dermatologie, CHU de Lille.

Les effets secondaires potentiels sont bénins, consistant en un érythème local et un prurit dans le cadre d'un test positif, s'estompant après une heure environ.

Méthodologie des IDR

Les IDR sont réalisées uniquement dans le cas de figure où les SPT préalables sont négatifs, et sont utiles pour identifier les patients ayant une faible réactivité cutanée. Ils sont en effet plus sensibles, mais moins spécifiques que les SPT (16).

Les IDR sont obtenues en préparant des dilutions successives (10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1}) à partir du médicament injectable pur, de manière stérile sous une hotte à flux laminaire. La solubilité du principe actif dans le solvant de dilution doit avoir été étudiée au préalable, ainsi que sa toxicité vis-à-vis de la voie d'administration. Le solvant utilisé est en général du NaCl 0.9% (sérum physiologique).

Les tests sont réalisés au niveau du dos (parfois sur la face externe des bras), par injection intradermique via une seringue d'un volume de 0.02 à 0.05 mL, afin d'obtenir une papule immédiate d'environ 5mm, qui sera entourée au feutre dermatographique. On débute par la dilution la plus importante (10^{-5} ou 10^{-4} selon le potentiel irritant de l'allergène). La lecture s'effectue toutes les 20 min, et en cas de négativité du test on poursuit par l'injection de la concentration supérieure, jusqu'à la concentration maximale ou jusqu'à obtention d'un résultat positif. Un contrôle négatif est utilisé avec du NaCl 0.9% (sérum physiologique), comme pour les SPT (16). Une lecture immédiate est également réalisée en cas d'exploration de réactions HSR, à 48 et 72h.

Selon les recommandations européennes en vigueur, on considère que le test est positif si la papule obtenue à 20 min mesure 3mm de plus que son diamètre initial à l'injection.

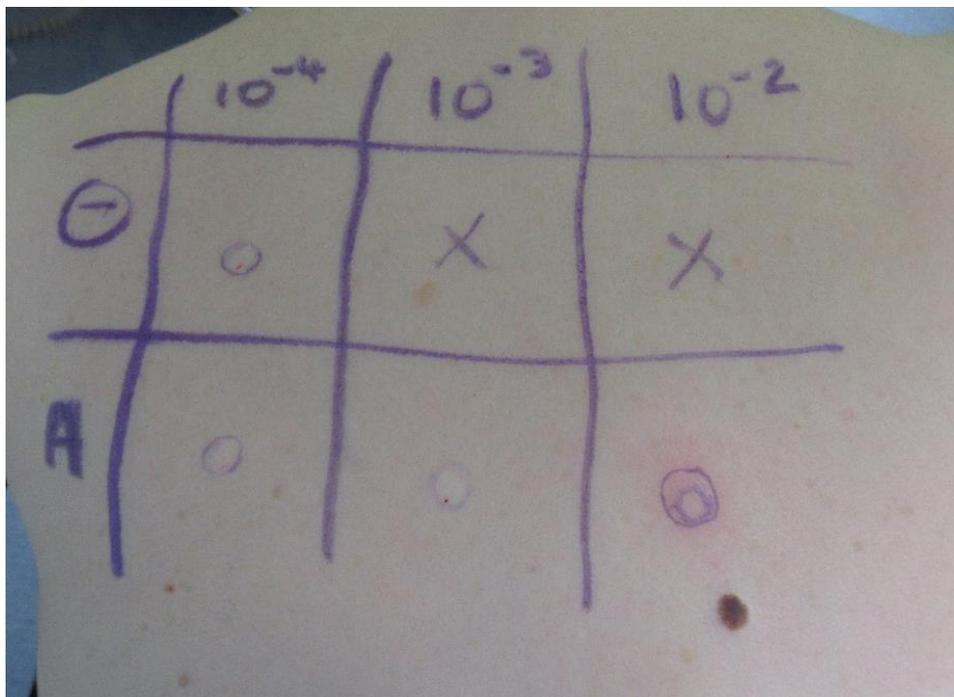


Figure 28 : IDR. Service de Dermatologie, CHU de Lille.

Il est préférable de réaliser ces tests sous surveillance hospitalière, car ils sont plus susceptibles de déclencher une réaction systémique (16,58). Les IDR peuvent induire des réactions indésirables locales chez moins de 0.5% des patients testés, sans gravité. De rares chocs anaphylactiques ont été décrits (71).

Méthodologie des tests de provocation orale (TPO)

Ces tests permettent un diagnostic formel de réaction secondaire aux médicaments lorsqu'ils sont positifs. Ils sont considérés comme le gold standard pour le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse (80).

Ils sont réalisés quand les tests cutanés sont négatifs ou non réalisables (16), par voie orale ou inhalée, plus rarement parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-

cutanée). Ils sont très utiles également pour rechercher des traitements alternatifs en cas d'allergie avérée.

Ils sont formellement contre-indiqués en cas de réaction grave comme les NET, les vascularites, les réactions systémiques, de même que chez la femme enceinte, et les patients présentant de lourdes comorbidités cardiaques ou hépatiques (16). Ils se déroulent sous surveillance hospitalière, en présence d'un matériel de réanimation à disposition, et sont réalisés par un personnel formé à la prise en charge des réactions anaphylactiques. La surveillance des patients est recommandée jusqu'à 4 à 6h après la réalisation du test. La signature d'un consentement écrit doit être obtenue avant de réaliser le test (16).

Dans le service de dermatologie du CHU de Lille, notre méthode de TPO s'effectue en trois étapes d'une demi-journée chacune : on débute par l'administration d'un placebo (dose A), puis d'une dose au 1/100^{ème} (dose B), puis de la dose minimale commercialisée chez l'adulte (dose C). Cette augmentation progressive s'effectue bien évidemment en l'absence de réaction à la dose précédente.

6) Les toxidermies aux macrolides dans la littérature et l'expérience des tests cutanés

Les toxidermies aux macrolides peuvent inclure des réactions mineures à sévères. Dans la plupart des cas, ces réactions sont rapportées chez des patients ayant eu une exposition préalable aux macrolides, et concernent en majorité l'Erythromycine. Il existe des réactions croisées s'expliquant par des similarités dans la structure biochimique et qui sont favorisées par le terrain génétique (81). Cependant la plupart des études rapportent que les patients peuvent tolérer un macrolide différent lorsqu'on effectue une réintroduction orale des autres molécules de la famille des MLS (1).

Dans une revue de la littérature regroupant 120 articles, on rapportait 58 réactions cutanées médicamenteuses à l'Erythromycine, 33 à la Clarithromycine, et 31 à l'Azithromycine. Il était mentionné 4 DRESS dont 3 à l'Azithromycine. Des réactions croisées avec d'autres antibiotiques étaient retrouvées dans 14 cas (aminoglycosides, pénicillines, sulfamides) (1).

Dans une autre revue de la littérature sur les réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques hors des bêtalactamines, on note que les macrolides peuvent induire des réactions variées à type d'urticaire, angioedème, anaphylaxie, EMP, EPF, NET. La sensibilité des tests cutanés est faible, et la réintroduction orale est souvent nécessaire (82).

La Clindamycine donne majoritairement des EMP 7 à 10 jours après le début du traitement, mais on trouve aussi des anaphylaxies, urticaires, angioedèmes, EPF, PEAG, SJS, DRESS. Les PT à la Clindamycine sont positifs dans 15 à 30% des cas, et les IDR et SPT s'avèrent inutiles dans la majorité des cas (82).

Dans le cadre des réactions cutanées médicamenteuses par hypersensibilité retardée, certaines études rapportent que les PT sont reproductibles même plusieurs années après, notamment une étude qui mettait en évidence des PT à la Clindamycine dont 5 sur 7 restaient positifs 6 ans après (61).

L'étude EuroSCAR recensait 97 PEAG dont 13 impliquant des antibiotiques de la famille des MLS, avec en majorité la Pristinamycine (10/13) (24,46).

Dans une étude rétrospective uni-centrique sur 10 ans avec des PT réalisés dans les 6 mois suivant une réaction cutanée à la Pristinamycine chez 29 patients, on retrouvait une majorité d'EMP (18/29) et une positivité des PT dans 69% à cette molécule (83).

L'incidence de l'hypersensibilité à la Télithromycine n'est pas connue dans la littérature, il n'y a pas d'effets secondaires cutanés rapportés (10,82).

7) Rationnel de l'étude

La bonne documentation des allergies médicamenteuses est un problème de Santé Publique. Les allergies aux antibiotiques entraînent fréquemment des changements de stratégie médicamenteuse, avec des implications immédiates sur la santé des patients, un coût médico-économique non négligeable et un impact sur l'écologie bactérienne (17). Il s'agit en effet d'une réelle perte de chance pour le patient s'il se voit administrer un antibiotique moins adapté ou moins efficace, alors qu'il n'est pas vraiment allergique à la molécule en question.

Il est donc important de bénéficier d'une stratégie fiable de test des réactions cutanées médicamenteuses, et peu de données en vraie vie ont ciblé les macrolides et apparentés.

Si les réactions cutanées aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines – et particulièrement les pénicillines – sont très bien rapportées dans la littérature, ce n'est pas le cas des toxidermies aux macrolides (29,30).

Peu d'études se sont intéressées à la validité et la sécurité des tests cutanés allergologiques dans les toxidermies aux macrolides.

L'objectif de notre étude est d'évaluer en vraie vie la rentabilité et la sécurité des tests cutanés allergologiques au cours des toxidermies aux macrolides et apparentés, selon notre expérience au sein du service de dermatologie du CHU de Lille.

Matériels et Méthodes

1) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, uni-centrique, menée au sein du Service de Dermatologie du CHU de Lille.

Les critères d'inclusion étaient : tout patient ayant bénéficié d'explorations cutanées allergologiques (SPT, IDR et/ou PT) potentiellement suivies d'un TPO, dans le service de dermatologie du CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 août 2020, pour l'exploration d'une suspicion de toxidermie aux macrolides et/ou apparentés, que cette classe médicamenteuse soit la plus imputable ou non.

2) Patients et données

L'inclusion des patients a été réalisée après lecture des dossiers médicaux de tous les patients ayant bénéficié d'explorations allergologiques entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 août 2020, dans le cadre d'une suspicion de toxidermie aux macrolides et/ou apparentés, au sein du service de dermatologie du CHU de Lille. La liste initiale des patients était établie à partir de la base de données clinico-pharmacologiques partagée entre le service de dermatologie et celui de la pharmacie hospitalière responsable de la préparation des tests. Cette base de données est remplie de manière prospective au moment de la production des tests, mais ne comporte ainsi par définition que les patients testés, et non pas tous les patients ayant présenté une réaction cutanée médicamenteuse, notamment certaines toxidermies gravissimes pour lesquelles les tests n'étaient pas indiqués.

Nous avons inclus à partir de cette base de données tous les patients ayant été testés aux molécules suivantes : Azithromycine, Clarithromycine, Josamycine,

Erythromycine, Roxithromycine, Spiramycine, Spiramycine-Métronidazole, Télithromycine, Pristinamycine, Clindamycine.

Les dossiers médicaux numériques du logiciel de partage des données médicales Sillage du CHU de Lille ont d'abord été étudiés afin de recueillir les données suivantes :

- concernant le patient : l'âge au moment de la réalisation des tests allergologiques, le sexe, les antécédents personnels et familiaux d'atopie (dermatite atopique, asthme, rhino-conjonctivite), les antécédents personnels d'urticaire chronique, les antécédents personnels d'évènement(s) médicamenteux,

- concernant la toxidermie : le type d'hypersensibilité en cause dans la réaction (immédiate ou retardée) et le type de toxidermie retenu pour le diagnostic dans le courrier initial (urticaire, angioedème, urticaire + angioedème, EMP, PEAG, DRESS, EPF, NET, ou autres regroupant les photo-allergies, vascularites médicamenteuses, érythème polymorphe, SDRIFE...), la sévérité (DRESS, NET, PEAG, érythème polymorphe...), la notion d'exposition préalable à des macrolides si elle était connue, la réalisation ou non d'une biopsie cutanée et son résultat,

- concernant la réalisation des tests : la prise éventuelle d'une corticothérapie (per os ou inhalée) au moment des tests, le délai entre la fin de la toxidermie et la réalisation des explorations allergologiques, le type de macrolide ou apparentés testé et les autres classes médicamenteuses testées, les résultats des explorations allergologiques (prick-tests, IDR, PT, TPO) aboutissant à une contre-indication aux macrolides retenue ou non dans le courrier final, et enfin les effets indésirables éventuels des tests allergologiques.

Afin d'évaluer la reprise des molécules en vraie vie après un test allergologique négatif, les patients ont été contactés par appel téléphonique. Si les patients acceptaient de

répondre, il leur était demandé si, depuis la réalisation des tests, ils avaient été amenés à reprendre une antibiothérapie par macrolide ou apparentés :

- si oui : on précisait la question en demandant quelle molécule avait été employée, et si une réaction cutanée et/ou systémique était survenue dans les suites.
- si non : on cherchait à préciser si cela était car les patients n'avaient pas présenté d'indication médicale à une reprise du traitement, ou par peur du patient et/ou du médecin traitant à reprendre la molécule malgré un test négatif.

Les patients dont les tests n'avaient pas été réalisés dans leur globalité ont également été contactés afin d'en connaître la raison.

3) Préparation des tests allergologiques

La prescription médicale était d'abord transmise à la pharmacie centrale en charge de leur préparation, qui s'effectue la veille de leur réalisation en HDJ, pour limiter au maximum la dégradation des produits. Chaque molécule dispose d'une fiche technique pour la réalisation des tests, établie à partir des données fournies par le laboratoire fabricant (solubilité, stabilité, pH, etc.) et d'une revue de la littérature (faisabilité des tests, comparaison des techniques de dilution, évaluation de l'effet irritant de la molécule choisie, etc.). La technique de réalisation des tests est standardisée depuis 2017 avec la mise en place d'une uniformisation informatique, notamment des protocoles de dilution. Pour les PT par exemple, la dilution est effectuée désormais systématiquement avec 30% du produit dans de la vaseline et 30% dans un diluant aqueux comme l'eau PPI ou le sérum physiologique. Pour les SPT, il s'agit de la même préparation mais avec une dilution à 10%.

4) Résultats des tests allergologiques

La lecture des tests cutanés se faisait de manière standardisée, comme décrit ci-dessus dans l'introduction.

Un patient était considéré comme ayant un test positif aux macrolides et donc une contre-indication à la molécule en question lorsqu'il présentait au moins un test positif parmi ceux réalisés (SPT, IDR, PT, TPO).

On parle de poly sensibilisation aux MLS lorsque les PT sont positifs à au moins deux molécules de la classe des MLS et présentent une pertinence clinique (éruption à au moins un autre MLS avant ou après la toxidermie étudiée) (81).

5) Analyse des données

Le critère de jugement principal était la proportion de tests cutanés allergologiques positifs dans notre population, exprimée en nombre et en pourcentage. La valeur prédictive négative (VPN) des explorations cutanées allergologiques réalisées dans notre population était également calculée, en tant que critère de jugement secondaire.

Les vrais négatifs (VN) correspondent aux patients ayant des tests cutanés allergologiques négatifs confirmés par un TPO négatif.

Les faux négatifs (FN) correspondent aux patients ayant des tests cutanés allergologiques négatifs mais présentant un TPO positif.

La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des tests ne pouvaient pas être estimées parce que le TPO, considéré comme le gold standard pour le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse, ne peut être réalisé chez les patients ayant

présenté des tests cutanés allergologiques positifs (non éthique, dangereux et inutile).

La VPN est donc la seule mesure utilisable en vraie vie.

Cette VPN est calculée selon la formule suivante : $VPN = VN/(VN+FN)$

	Allergique	Non Allergique	
Test positif	Vrais Positifs	Faux Positifs	$VPP = VP/(VP+FP)$
Test négatif	Faux Négatifs	Vrais Négatifs	$VPN = VN/(VN+FN)$
	Sensibilité = $VP/(VP+FN)$	Spécificité = $VN/(FP+VN)$	

Tableau 1 : Tableau de contingence

Les autres critères de jugement secondaires étaient :

- le délai médian entre la fin de la toxidermie et la réalisation des tests, calculé pour toute la population et également pour le sous-groupe des toxidermies sévères
- la répartition des différents types de toxidermie et des différents macrolides imputés
- la comparaison des caractéristiques démographiques et des résultats des tests entre les HSI et HSR, ainsi que la comparaison des caractéristiques démographiques entre les patients positifs et négatifs.

- la sécurité des tests (fréquence des effets secondaires et leur gravité)
- le type de test le plus fréquemment réalisé, les différentes combinaisons de tests réalisées et le type de test le plus fréquemment positif
- la relation entre le type de toxidermie et le type de test positif
- le pourcentage de reprise de la molécule en vraie vie en cas de tests allergologiques négatifs

L'effectif total ne repose pas sur une hypothèse statistique dans cette étude rétrospective, mais sur le nombre de patients présents dans la base de données

étudiée et testés sur la période de l'étude. Cette population d'étude est un échantillon plutôt représentatif de la population cible, à savoir l'ensemble des patients ayant présenté une toxidermie aux macrolides et apparentés, en rappelant toutefois que les patients les plus sévères n'ont probablement pas été testés. Les données sont exprimées en médiane (quartile 1-quartile 3) si les valeurs ne suivent pas une répartition normale et en moyenne dans le cas contraire. La répartition normale ou non des valeurs a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk et confirmée graphiquement.

Les données sont analysées par le logiciel EXCEL (Microsoft, Inc) et l'analyse statistique par le logiciel PRISM (GraphPad Software). Pour l'analyse des données quantitatives de distribution normale (moyenne), un T test de Student a été utilisé, pour celle des données quantitatives de distribution non normale (médiane), un test de Mann Whitney a été utilisé, et enfin pour la comparaison des données qualitatives, un test exact de Fisher a été employé, adapté aux petits effectifs.

Résultats

1) Population et démographie

La population source était définie par l'ensemble des patients ayant bénéficié de la réalisation de tests allergologiques cutanés entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 août 2020, soit un total de 823 patients inclus dans la base de données pharmacologique. Parmi eux, on retrouvait une population cible de 124 patients correspondant aux critères d'inclusion.

Sur les 124 patients inclus, on retrouvait 26% d'hommes (n=32/124) pour 74% de femmes (n=92/124), soit un ratio H/F de 2,9. L'âge moyen de cette population étudiée était de 49 +/- 17 ans. Des antécédents personnels d'évènements médicamenteux antérieurs étaient présents dans 45% des cas (n=56/124), des antécédents atopiques personnels (asthme, dermatite atopique, rhino-conjonctivite, allergies alimentaires) dans 43,5% des cas (n=54/124), des antécédents atopiques familiaux dans 34% des cas (n=42/124), et enfin des antécédents personnels d'urticaire chronique spontanée dans 16% des cas (n=20/124). Une exposition antérieure à des antibiotiques de la classe des MLS était retrouvée dans 10,5% des cas à l'interrogatoire (n=13/124). Une corticothérapie orale au long cours était prise par 2% des patients (n=3/124), et une corticothérapie inhalée par 6% d'entre eux (n=7/124). Seuls 9,5% des patients (n=12/124) présentaient dans leur dossier un examen anatomopathologique, et ce pourcentage se réduisait à 6% (n=5/124) si l'on considérait uniquement les résultats compatibles avec le diagnostic de toxidermie. Dans le courrier initial, le macrolide ou apparenté était considéré comme le principal médicament imputable dans seulement 18% des cas (n=22/124), car il s'agissait le plus souvent de patients poly médiqués ou d'histoires anciennes complexes.

Le délai médian entre la résolution de la toxidermie et la réalisation des tests était de 15 [8 ;51] mois. Ce délai médian était raccourci à 11 [8,5-19,5] mois si l'on s'intéressait au sous-groupe des patients ayant présenté une toxidermie sévère (n=21/124).

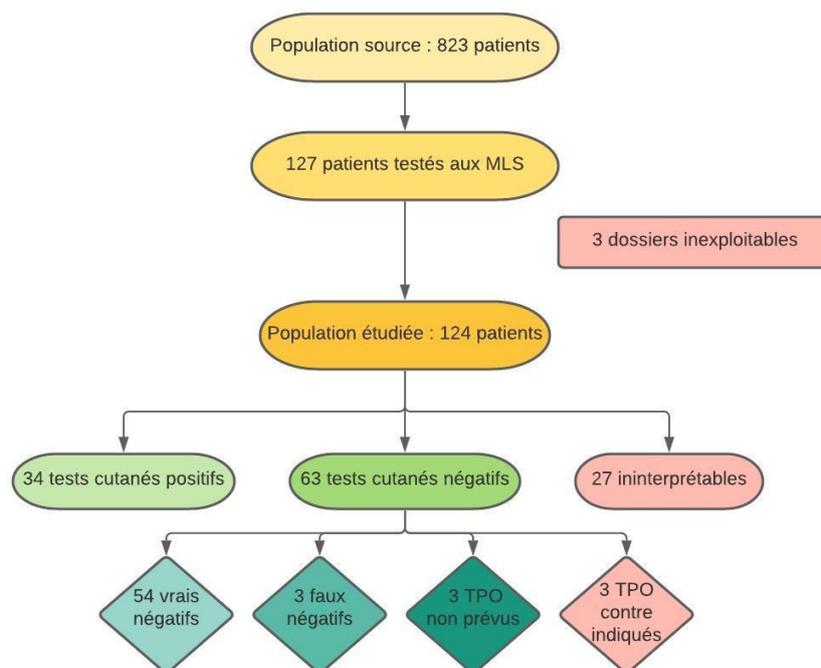


Figure 29 : Flow chart

2) Résultats des tests

Parmi la population d'étude, 27% des patients (n=34/124) ont présenté des tests allergologiques cutanés positifs, et 51% (n=63/124) ont présenté des tests allergologiques cutanés négatifs.

Les tests allergologiques ont été réalisés en totalité dans 79% des cas (n=97/124), en allant jusqu'au TPO en cas de négativité des tests cutanés. Les patients n'ayant pas réalisé les tests jusqu'au bout, soit 21% (n=27/124) étaient classés ininterprétables. Si l'on considère la population de patients négatifs, 90% d'entre eux (n=57/63) ont bénéficié d'un TPO, et 4,7% d'entre eux (n=3/63) ont été contre-indiqués à la

réalisation du TPO en raison de la gravité de leur toxidermie (NET). Au sein de la population de patients négatifs aux tests allergologiques cutanés ayant bénéficié d'un TPO, 95% (n=54/57) étaient considérés comme de vrais négatifs (VN) car ayant un TPO négatif, et 5% (n=3/57) ont présenté un TPO positif et étaient donc considérés comme de faux négatifs (FN). Le calcul de la VPN pouvait donc se calculer comme ceci : $VPN = VN / (VN+FN)$ soit $54/(54+3) = 0,947$.

La VPN des tests cutanés allergologiques dans l'exploration des toxidermies aux macrolides, au sein de la population de patients négatifs ayant pu réaliser les tests dans leur totalité, était donc de 94,7%.

Si on s'intéresse aux patients testés avant (n=72) et après (n=52) la standardisation des tests en 2017, on remarque une proportion plus importante de patients positifs après cette standardisation soit 42% (n=22/52), contre 21% avant 2017 (n=15/72). La proportion de tests incomplets et les différentes combinaisons de tests utilisés étaient relativement similaires.

3) Toxidermies

Parmi les 124 patients inclus, 50% des patients (n=62/124) avaient présenté une réaction de type HSI, dont 63% d'urticaires (n=39/62), 14.5% d'angioedèmes (n=9/62), et 19.5% d'urticaires + angioedèmes (n=12/62). Pour 3% (n=2/62) des patients ayant présenté une réaction d'HSI, le type de toxidermie (urticaire ou angioedème ou les deux) n'était pas connu.

De même, 50% (n=62/124) des patients avaient présenté une réaction de type HSR, dont 47% d'EMP (n=29/62), 19% de PEAG (n=12/62), 5% de DRESS (n=3/62), 5% d'EPF (n=3/62), 6% de NET (n=4/62) dont 1 SJS et 3 SL, et 3% des patients (n=2/62)

présentaient une toxidermie autre : 1 érythème polymorphe et 1 SDRIFE. Pour 14.5% (n=9/62) des patients ayant présenté une réaction d'HSR, le type de toxidermie n'était pas connu.

La répartition de ces différentes toxidermies est détaillée dans la figure 30.

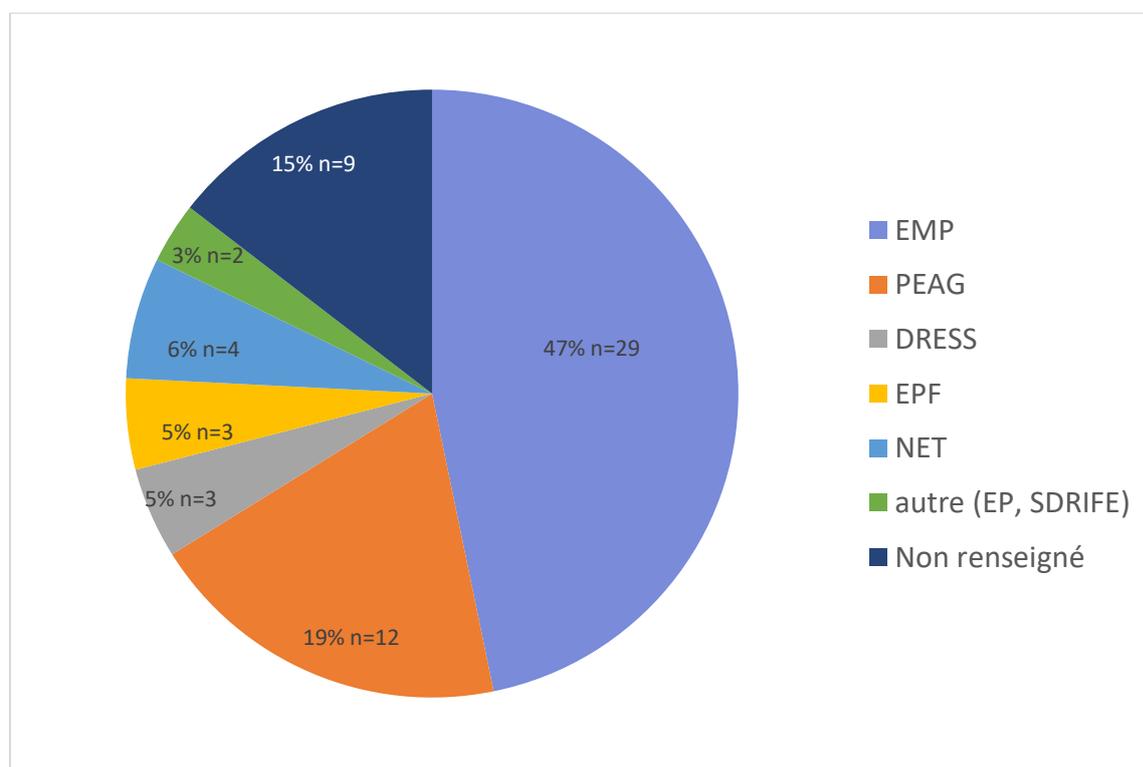


Figure 30 : Répartition des toxidermies

Concernant les caractéristiques démographiques, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe des patients testés positifs (n=37) et le groupe des patients testés négatifs (n=60), en dehors de la différence d'âge, avec des patients significativement plus âgés dans la population positive (56 ans en moyenne contre 45 ans dans la population de patients négatifs, $p=0,002$). Bien que les autres résultats ne soient pas significatifs, on peut souligner le fait que tous les patients étiquetés DRESS (n=3/124) ont eu des tests allergologiques cutanés positifs (une IDR à la Spiramycine et deux PT à la Clindamycine). A l'inverse, tous les patients ayant présenté une NET

(n=4/124) ont été négatifs aux tests cutanés allergologiques. La sévérité de la toxidermie, la prise d'une corticothérapie au long cours, et les antécédents d'atopie ou d'urticaire, qui pourraient être considérés comme des facteurs confondants dans la positivité des tests, ne ressortent pas statistiquement discordants entre ces deux populations dans notre étude. Ces comparaisons sont détaillées dans le tableau 2.

		Tests positifs	Tests négatifs	p
Nombre de patients	<i>n</i>	37	60	
Age au moment des tests	<i>moyenne</i>	56	45	0.0020
Sexe féminin	<i>n (%)</i>	26 (70%)	45 (75%)	0.6095
Antécédent(s) personnels d'atopie	<i>n (%)</i>	12 (32%)	26 (43%)	0.3920
Antécédent(s) familiaux d'atopie	<i>n (%)</i>	11 (30%)	21 (35%)	0.6605
Antécédent(s) d'urticaire chronique spontanée	<i>n (%)</i>	6 (16%)	8 (13%)	0.7996
Antécédent(s) d'évènements médicamenteux	<i>n (%)</i>	19 (51%)	28 (47%)	0.6808
HSR	<i>n (%)</i>	22 (59%)	33 (55%)	0.6800
EMP	<i>n (%)</i>	10 (27%)	16 (27%)	>0.9999
PEAG	<i>n (%)</i>	5 (14%)	6 (10%)	0.7436
DRESS	<i>n (%)</i>	3 (8%)	0	0.0527
EPF	<i>n (%)</i>	1 (3%)	2 (3%)	>0.9999
NET	<i>n (%)</i>	0	4 (7%)	0.2944
Autre	<i>n (%)</i>	2 (5%)	0	0.1430
Ne sait pas	<i>n (%)</i>	1 (3%)	5 (8%)	0.4023
HSI	<i>n (%)</i>	15 (41%)	27 (45%)	0.6800
Urticaire	<i>n (%)</i>	11 (30%)	16 (27%)	0.8171
AO	<i>n (%)</i>	2 (5%)	5 (8%)	0.7051
U + AO	<i>n (%)</i>	2 (5%)	6 (10%)	0.7064
Sévérité	<i>n (%)</i>	8 (22%)	9 (15%)	0.4223
Exposition préalable aux macrolides	<i>n (%)</i>	4 (11%)	6 (10%)	>0.9999
Biopsie en faveur toxidermie	<i>n (%)</i>	3 (8%)	3 (5%)	0.6713
Corticothérapie au long cours	<i>n (%)</i>	3 (8%)	0	0.0527
Macrolide principal médicament imputable	<i>n (%)</i>	11 (30%)	9 (15%)	0.1201
Effet secondaire des tests	<i>n (%)</i>	4 (11%)	5 (8%)	0.7278
Délai de réalisation des tests (mois)	<i>médiane</i>	13	14,5	0.9203

Tableau 2 : Caractéristiques des patients aux tests positifs vs négatifs

Test de T Student utilisé pour comparer des moyennes ; Test de Mann Whitney utilisé pour comparer des médianes ; Test exact de Fisher pour comparer les données qualitatives

Si l'on compare ensuite la population de patients ayant fait une réaction d'HSI (n=62) avec celle des patients ayant fait une réaction d'HSR (n=62), les antécédents d'atopie

familiale et les antécédents personnels d'urticaire chronique spontanée étaient statistiquement plus fréquents chez les patients avec suspicion de réaction HSI (respectivement $p=0,0362$ et $p=0,0061$), comme on peut le voir dans le tableau 3. Les antécédents personnels d'atopie ne ressortaient pas statistiquement significatifs dans notre étude, mais ils étaient tout de même plus fréquents dans la population d'HSI. En revanche, lorsqu'une biopsie cutanée était effectuée, elle était plus souvent en faveur du diagnostic de toxidermie dans les réactions d'HSR ($p=0,0131$).

		HSR	HSI	p
Nombre de patients	<i>n</i>	62	62	
Age au moment des tests	<i>moyenne</i>	51	47	0.2038
Sexe féminin	<i>n (%)</i>	41 (66%)	51 (82%)	0.0638
Antécédent(s) personnels d'atopie	<i>n (%)</i>	23 (37%)	31 (50%)	0.2047
Antécédent(s) familiaux d'atopie	<i>n (%)</i>	15 (24%)	27 (44%)	0.0362
Antécédent(s) d'urticaire chronique spontanée	<i>n (%)</i>	4 (6%)	16 (26%)	0.0061
Antécédent(s) d'évènement médicamenteux	<i>n (%)</i>	23 (37%)	33 (53%)	0.1040
Sévérité de la toxidermie	<i>n (%)</i>	11 (18%)	10 (16%)	>0.9999
Exposition préalable aux macrolides	<i>n (%)</i>	3 (5%)	10 (16%)	0.0754
Biopsie en faveur de la toxidermie	<i>n (%)</i>	7 (11%)	0	0.0131
Corticothérapie au long cours	<i>n (%)</i>	3 (5%)	0	0.2439
Macrolide principal médicament imputable	<i>n (%)</i>	12 (19%)	10 (16%)	0.8146
Effets secondaires des tests	<i>n (%)</i>	4 (6%)	5 (8%)	>0.9999
Tests allergologiques positifs	<i>n (%)</i>	22 (35%)	15 (23%)	0.2388
Autre molécule positive	<i>n (%)</i>	24 (39%)	16 (26%)	0.1784
Délai toxidermie-tests (mois)	<i>médiane</i>	12 (19%)	19 (31%)	0.0602

Tableau 3: Caractéristiques des patients ayant présenté une réaction d'HSI vs HSR
 Test de T Student utilisé pour comparer des moyennes ; Test de Mann Whitney utilisé pour comparer des médianes ; Test exact de Fisher pour comparer les données qualitatives

4) Macrolides imputables

Parmi les molécules imputables, la plus fréquemment positive aux tests allergologiques, soit dans 48,5% des cas, était la Spiramycine ($n=18/37$). La deuxième plus fréquente était la Pristinamycine dans 21% des cas ($n=8/37$), puis la Clindamycine dans 13,5% des cas ($n=5/37$), qui sont toutes deux des apparentés aux macrolides.

La répartition des macrolides positifs aux tests est détaillée dans la figure 31.

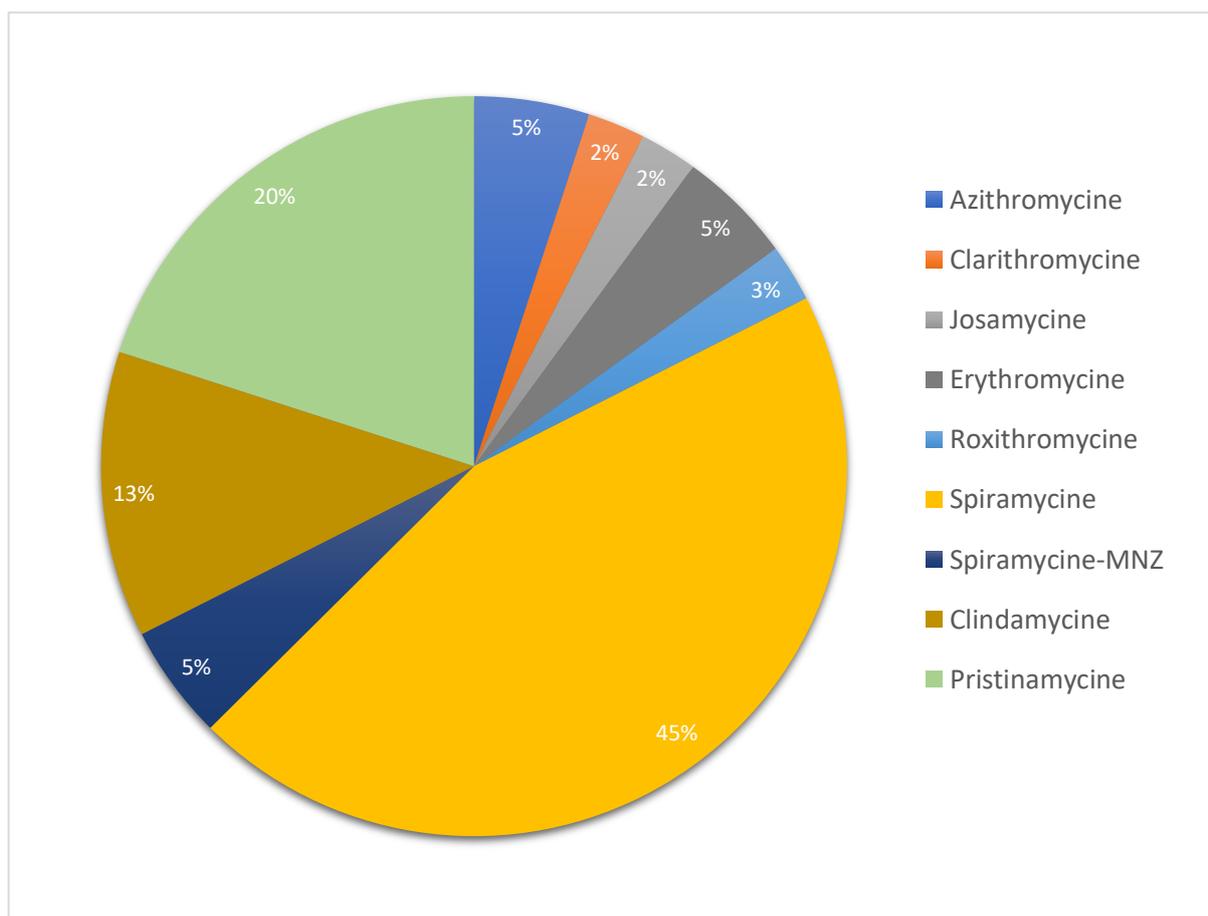


Figure 31 : Répartition des MLS imputables

Seuls 8% des patients (n=3/37) étaient positifs à deux molécules : un patient était positif à la fois à l'Erythromycine et à la Roxithromycine aux SPT, un autre était positif à la Clarithromycine aux IDR et à l'Erythromycine lors de la réintroduction orale, et enfin un patient était positif au BIRODOGYL (Spiramycine + Métronidazole) aux PT et à la Spiramycine seule en IDR.

5) Tests allergologiques

Le test le plus fréquemment réalisé était les SPT (194 SPT réalisés), suivi par les IDR (100 IDR réalisées) et les PT (99 PT réalisés). Comme attendu, les TPO étaient les tests les moins réalisés (65 TPO) car uniquement effectués en cas de négativité des tests cutanés précédents et de non contre-indication. Cette répartition des tests

allergologiques en fonction de leur fréquence de réalisation est détaillée sur le graphique de la figure 32.

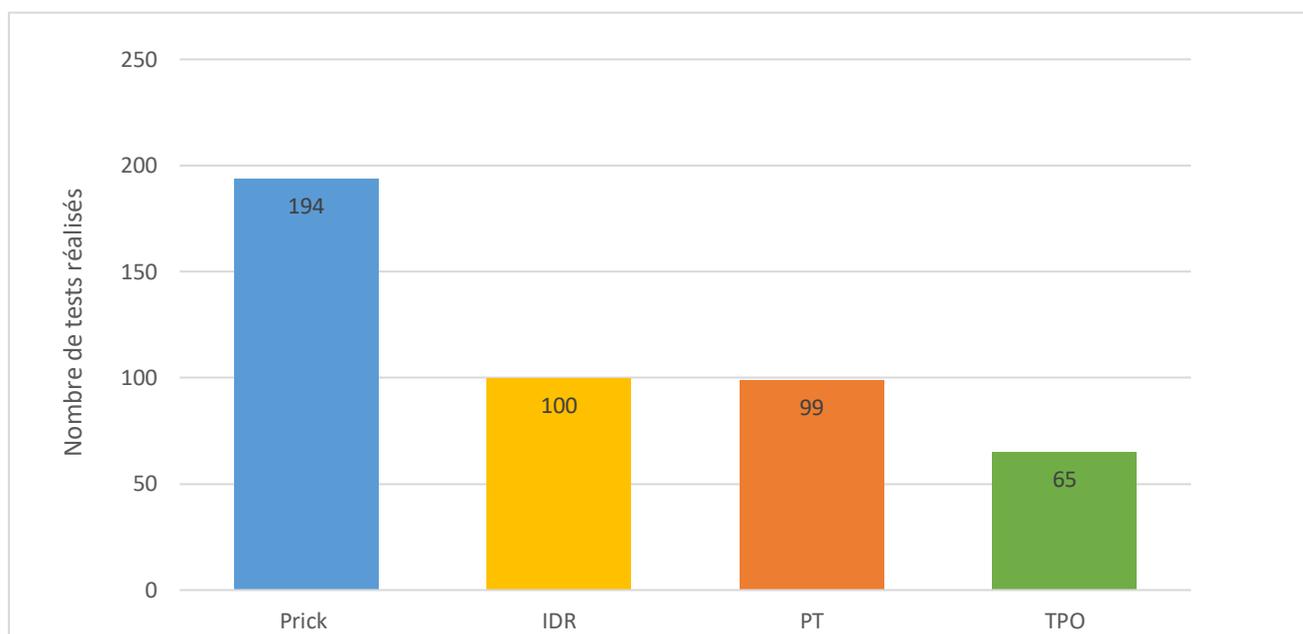


Figure 32 : Répartition des tests allergologiques réalisés

La combinaison de tests la plus fréquemment réalisée était l’exploration complète, avec la série SPT + IDR + PT + TPO, qui concerne 17% des patients (n=21/124), et ce résultat ainsi que les autres combinaisons réalisées sont détaillés dans la figure 33.

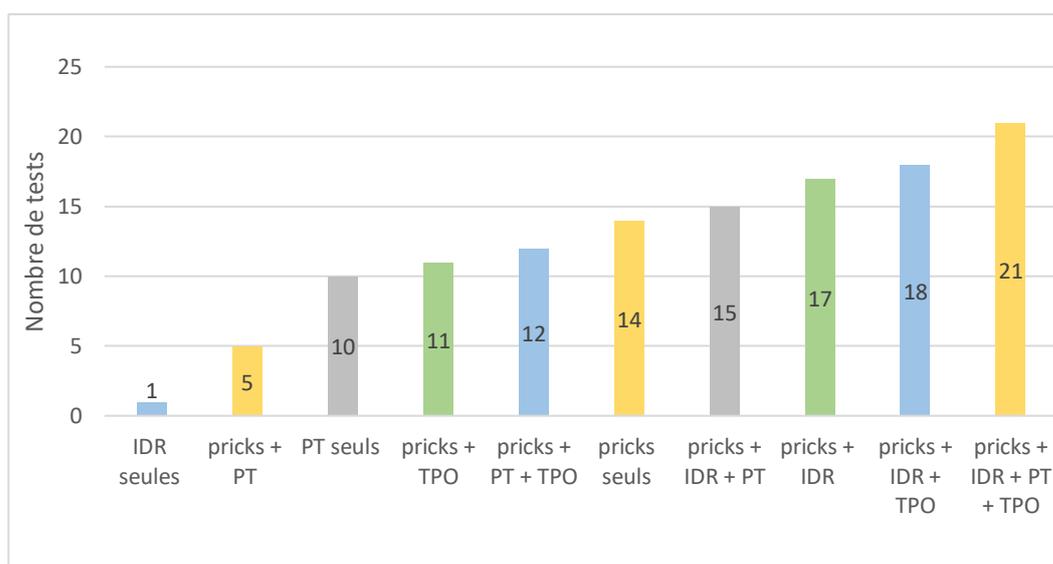


Figure 33 : Combinaisons de tests réalisées

Les patients ayant reçu uniquement les PT étaient en effet positifs à ce test, ce qui explique l'arrêt des explorations.

En revanche pour les patients ayant bénéficié uniquement des SPT ou uniquement des IDR, il s'agissait le plus souvent de cas où les tests n'ont pas été menés à leur terme, ou plus rarement de patients pour qui le SPT était positif entraînant un arrêt des explorations (1 cas).

En ce qui concerne la patiente ayant eu uniquement des IDR, il s'agissait d'une patiente dont le macrolide n'était pas le plus imputable. Elle avait reçu une exploration complète pour la classe des bêtalactamines, mais le SPT à la Josamycine n'avait pas été prévu, et la patiente ne s'est pas présentée pour la suite des réintroductions.

Le test cutané le plus fréquemment associé à un test positif était les IDR, dans 19% (n=19/100) des cas, et dans la grande majorité (soit 84%) à la Spiramycine (n=16/19). Les PT étaient positifs dans 15,1% des cas (n=15/99), et dans 50% des cas à la Pristinamycine (n=8/16). Les TPO étaient positifs dans 7,7% des cas (n=5/65), avec déclenchement de réactions urticariennes. Il n'y a pas eu de choc anaphylactique rapporté dans les suites d'une réintroduction dans notre population. Enfin, les SPT étaient positifs dans 2,1% des cas seulement (4 /194).

Concernant les cas avec IDR positives, il s'agissait dans 53% des cas (n=10/19) de réactions d'HSI (7 cas d'urticaire, 1 cas d'angioedème et 2 cas mixtes), et dans 47% des cas (n=9/19) de réactions d'HSR (5 cas d'EMP, 2 cas de PEAG, 1 cas de DRESS et 1 cas d'EPF).

Les SPT étaient majoritairement positifs dans des cas d'HSI, c'est-à-dire dans 75% (n=3/4), et dans 1 cas ils étaient positifs pour un érythème polymorphe. Les PT étaient positifs dans 33% des cas pour des EMP (n=5/15), dans 20% des cas

pour des PEAG (n=3/15), dans 13% des cas pour des DRESS (n=2/15), 13% également pour des EPF (n=2/15), et enfin un cas de SDRIFE, et 2 cas de toxidermies indéterminées.

Enfin les TPO étaient positifs dans 80% des cas (n=4/5) pour des urticaires, et dans un cas seulement pour un EMP.

Environ 30% (n=37/124) des patients testés présentaient au moins une autre classe thérapeutique positive également au cours des tests allergologiques, dont une majorité de poly-sensibilité aux bêtalactamines, 38% (n=14/37). Les autres classes thérapeutiques impliquées étaient très variables (fluoroquinolones, AINS, céphalosporines, etc...) et sont détaillées dans la figure 34.

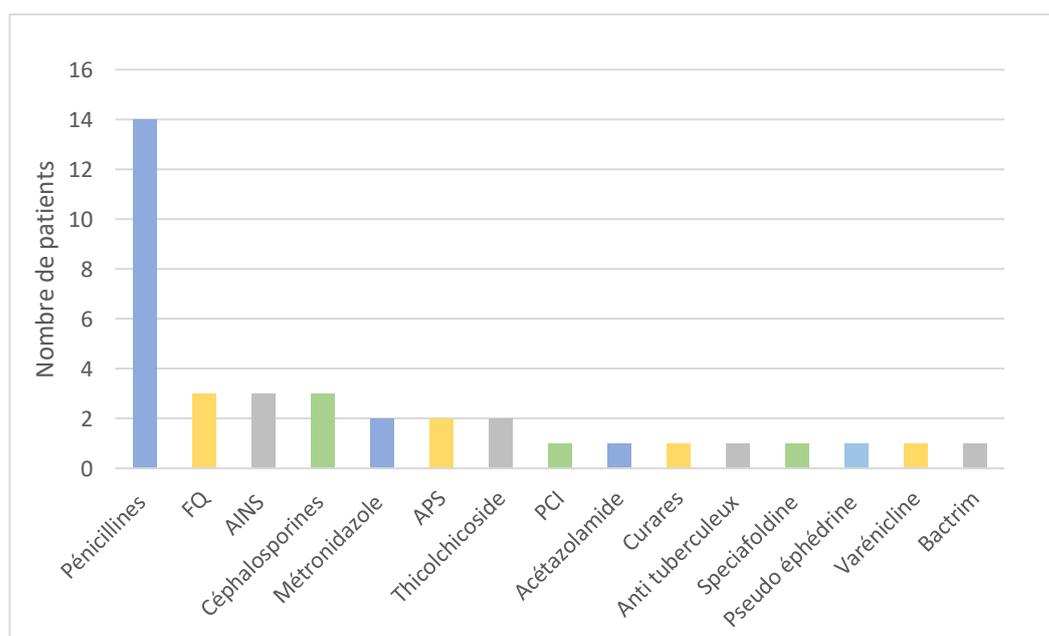


Figure 34 : Classes thérapeutiques impliquées dans les poly-sensibilisations retrouvées

Concernant ces patients aux tests positifs pour plusieurs molécules, dont des classes thérapeutiques autres que les MLS, tous les types de toxidermies pouvaient être concernés : dans 38% des cas (n=14/37), il s'agissait de réactions d'HSI (urticaire, angioedème ou les deux), puis dans 32% des cas (n=12/37) il s'agissait d'EMP, mais

l'on retrouvait également des cas plus graves dont des DRESS dans 8% des cas (n=3/37) et des NET dans 3% (n=1/37). Ces résultats sont détaillés dans la figure 35.

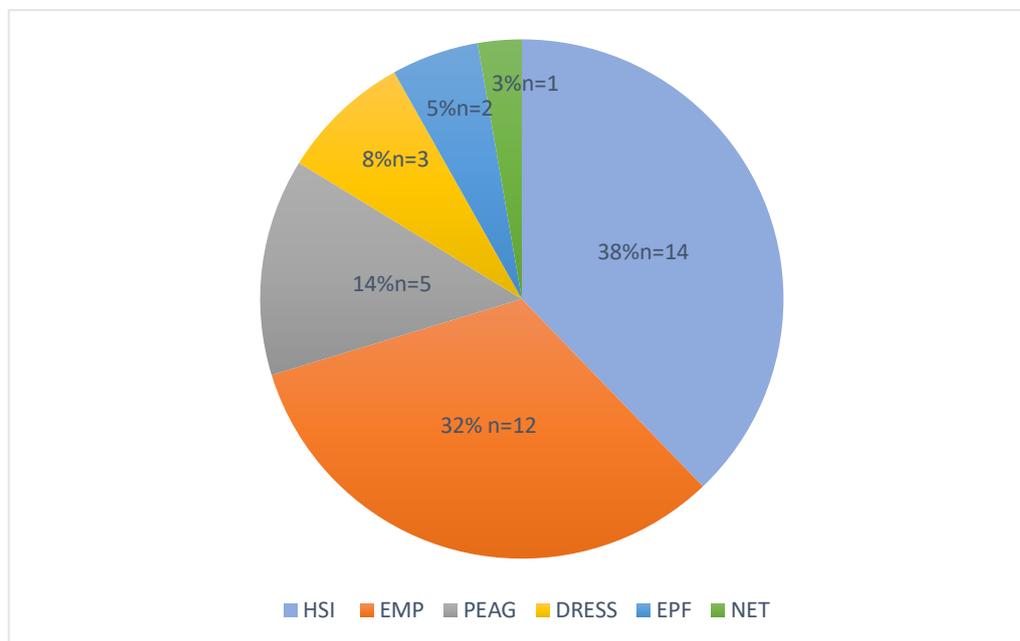


Figure 35 : Répartition des types de toxidermies chez les patients poly-sensibilisés (MLS et autres)

Seuls 3% des patients étudiés (n=4/24) avaient moins de 18 ans. Parmi eux, on retrouvait principalement des réactions d'HSI (2 urticaires superficielles et une urticaire superficielle et profonde) dont une seule revenait positive en SPT pour la Pristinamycine. On rapportait également un enfant de 8 ans ayant fait un SL avec comme principal suspect la Josamycine.

6) Sécurité

On rapportait 7,2% (n=9/124) patients ayant présenté un évènement indésirable lors de la réalisation des tests allergologiques, bénin dans tous les cas : 1 malaise vagal, 3 réactions prurigineuses aspécifiques, 1 manifestation d'anxiété aiguë, 2 éruptions non spécifiques, 1 hyperthermie sans signe de choc résolutive sous paracétamol, et 1 poussée hypertensive. Ces évènements ont parfois nécessité une prolongation de la

surveillance en HDJ mais n'ont jamais entraîné de nuit d'hospitalisation supplémentaire.

7) Évolution

Sur les 84 patients contactés (regroupant les patients dont les tests sont revenus négatifs et les patients n'étant pas allés jusqu'au bout de leurs tests), 56% (n=47/84) ont accepté de répondre à notre questionnaire téléphonique. Parmi les patients restants, 25% (n=21/84) sont restés injoignables. De même, 4% des patients (n=3/84) ont refusé de répondre. Enfin, pour 15% d'entre eux (n=13/84), le numéro n'était pas attribué ou non renseigné dans le dossier numérique.

Parmi les 47 patients ayant répondu, il s'agissait pour 40% d'entre eux (n=19/47) de patients dont les tests n'avaient pas été réalisés jusqu'au bout, et pour 60% (n=28/47) de patients dont les tests étaient négatifs. On en dénombrait 34% (n=16/47) qui avaient déjà repris un traitement par macrolide ou apparenté depuis la réalisation des tests, dont 69% (n=11/16) de patients négatifs, et 31% (n=5/16) de patients aux tests incomplets. Parmi ces patients ayant repris un MLS, 50% (n=8/16) avaient repris de la Pristinamycine (Synergistine, apparentée aux macrolides), 19% (n=3/16) avaient repris de la Clindamycine (Lincosamide, apparentée aux macrolides), 12,5% (n=2/16) de la

Clarithromycine, 12,5% également (n=2/16) de l'Azithromycine, et enfin 6% (n=1/16) avaient repris de la Spiramycine, comme détaillé dans la figure 35.

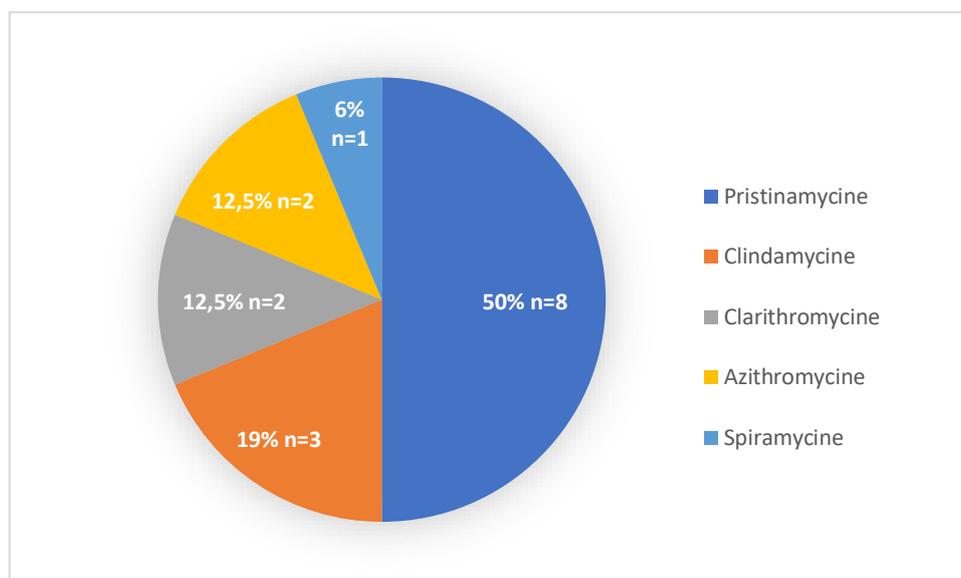


Figure 36 : Reprise des MLS en vraie vie après les tests

Parmi ces 16 patients ayant repris un macrolide ou apparenté après les tests, il s'agissait dans 50% des cas (n=8/16) de la molécule initialement imputable pour laquelle ils avaient été testés, et dans 50% des cas (n=8/16) d'un autre macrolide que celui initialement testé.

Il n'y a eu aucune réaction cutanée rapportée à la suite de ces réintroductions de la molécule en vraie vie, seule une intolérance digestive sans critère de gravité à la Pristinamycine a été rapportée. On peut noter toutefois que 12,5% de ces patients (n=2/16) prenaient un antihistaminique de manière concomitante en prévention lorsqu'ils étaient amenés à prendre un macrolide ou apparenté.

Parmi les 31 patients n'ayant pas repris de traitement par macrolides ou apparentés depuis la réalisation des tests, 35% (n=11/31) avouaient que c'était par peur (de leur part ou parfois de la part de leur médecin traitant), malgré des résultats de tests négatifs. Enfin 42% (n=13/31) affirmaient n'avoir pas eu besoin d'un traitement antibiotique depuis.

Discussion

Le but de notre étude était d'établir la rentabilité et la sécurité des tests cutanés allergologiques au cours de l'exploration des toxidermies aux macrolides et apparentés, d'après une étude observationnelle rétrospective au CHU de Lille sur 124 patients, entre 2008 et 2020.

La proportion de patients positifs aux tests allergologiques cutanés dans notre population était de 27% (n=34/124). Nous observons une VPN de 94%, ce qui est un bon résultat en comparaison avec la littérature, traduisant un bénéfice net pour les patients à réaliser les tests cutanés. En revanche ce résultat n'est interprétable que lorsque les tests ont été réalisés dans leur totalité, et ne doit pas permettre de conclure que les tests cutanés seuls sont suffisants sans TPO. On remarque également que dans la population de patients n'ayant pas pu bénéficier d'un TPO en HDJ, sur les 19 patients ayant répondu au questionnaire, 26% (n=5/19) avaient repris la molécule en vraie vie sans présenter de réaction cutanée, ce qui est plutôt en accord avec une bonne VPN. De plus, on peut noter qu'une étude menée dans le service sur l'efficacité et la sécurité des tests allergologiques cutanés chez les patients sous immunosuppresseurs retrouvait également une VPN proche de 95% (84).

Concernant les caractéristiques de la population d'étude, nous observons une majorité de patients de sexe féminin, ce qui est en accord avec la population habituellement décrite dans les cohortes de toxidermies publiées dans la littérature (16,22). Dans la population de patients ayant eu une réaction de type HSI, on observait significativement plus d'histoires familiales d'atopie et personnelles d'urticaire chronique spontanée, alors que les antécédents personnels d'atopie étaient plus fréquents mais de manière non significative, ce qui peut s'expliquer par un effectif de

population insuffisant. Enfin la biopsie cutanée était significativement plus rentable dans les réactions d'HSR, ce qui peut s'expliquer par une plus longue évolution des lésions (plus de temps pour procéder à la biopsie que dans une urticaire fugace), et par des critères anatomopathologiques plus précis dans les HSR que dans les HSI.

Dans notre étude, le délai de réalisation des tests après résolution de la toxidermie était plus long que ce qui est recommandé (médiane de 15 mois pour des recommandations allant de 6 semaines à 6 mois), mais cela s'accorde avec les données retrouvées dans la littérature pour d'autres études en vraie vie, notamment dans une étude menée à Montpellier, où le délai variait de 6 à 93 mois (81,85). Ce long délai s'explique aussi par la forte proportion de patients consultant pour des antécédents médicamenteux peu précis remontant à l'enfance. On peut souligner malgré tout que ce délai se raccourcit à une médiane de 11 mois dans les toxidermies sévères. On remarque aussi que cela n'empêche pas la positivité des tests, que ce soit pour les HSI ou les HSR, mais entraîne sûrement quelques faux négatifs dont il n'est pas possible d'estimer la fréquence exacte.

Concernant les résultats des tests, la Spiramycine était la molécule qui revenait le plus souvent positive, notamment au cours des IDR, positives dans 94% des cas (n=16/17). On sait que le caractère irritant des molécules testées doit être pris en compte lors de la réalisation des tests allergologiques cutanés. Or les concentrations maximales à ne pas dépasser sont bien établies pour certaines molécules (comme les bêtalactamines), mais pour les autres il est théoriquement nécessaire d'effectuer des tests chez des sujets témoins, afin de déterminer la concentration adéquate donnant le moins de faux positifs possible, mais ceci était impossible dans une étude rétrospective en vraie vie (64). Le caractère irritant des IDR à la Spiramycine pourrait ainsi entraîner un risque de faux positif, difficile à estimer précisément mais expliquant

cette forte positivité. Malgré ce risque de faux positif, les IDR sont souvent les plus contributives et semblent donc indispensables dans la stratégie de test. En revanche, bien que les SPT soient les plus réalisés, il s'agit du test le moins fréquemment positif, et le plus souvent interprété comme un simple dermographisme ou une réaction d'histamino-libération non spécifique. Leur intérêt dans le cas des tests aux macrolides pourrait donc se discuter. Les TPO étaient positifs dans 80% des cas pour des urticaires, soulignant leur intérêt majeur dans l'exploration des réactions d'HSI. Enfin bien que ces résultats n'aient pas été significatifs, on peut rappeler que les tests réalisés dans le cadre des DRESS syndromes étaient toujours positifs (IDR, PT), au contraire des tests réalisés dans le cadre des NET (toujours négatifs). Cela est concordant avec les données de la littérature selon lesquelles les tests cutanés sont moins sensibles au cours des NET (17).

Concernant la sécurité des tests, cette étude souligne l'innocuité des tests cutanés allergologiques réalisés dans le cadre des toxidermies aux macrolides, avec peu d'effets secondaires rapportés et bénins dans la totalité des cas, et donc une balance bénéfique/risque en faveur des tests.

En comparaison à la littérature, dans une cohorte suivie au CHU de Montpellier entre 1996 et 2001, les tests cutanés étaient positifs dans 28% des cas, et les TPO dans 7.5% des cas, ce qui est superposable à nos résultats (27% de tests positifs et 7,7% de TPO positifs). Les IDR étaient plus fréquemment positives à la Spiramycine, comme dans notre étude (85). Une autre étude retrouvait, sur 71 patients étudiés, l'intérêt des PT dans les réactions à la Pristinamycine, notamment la PEAG. Les PT aux macrolides, tous confondus, étaient positifs dans 10% des cas, avec une grande variabilité selon le type de réaction et la classe de macrolide. Dans notre étude, les PT revenaient positifs dans 16% des cas, également plus souvent à la Pristinamycine

(81). Notre étude comportait trop peu de patients pédiatriques pour conclure sur cette population, cependant une étude sur la sensibilité et la spécificité des tests cutanés dans l'allergie à la Clarithromycine chez l'enfant retrouvait une positivité des IDR chez 9/64 enfants (14%), et des SPT toujours négatifs, ce qui concorde globalement avec nos résultats. Dans cette étude, des patients témoins avaient été employés pour vérifier le caractère non irritant des IDR. Elle concluait à une sensibilité de 75% et une spécificité de 90% des tests cutanés, avec une très bonne VPN également, de 98% (86).

Notre étude apporte aussi des informations concernant les modalités de réalisation des tests allergologiques au CHU de Lille. La standardisation informatique en 2017 explique qu'avant cette date, les techniques de dilutions retrouvées dans les dossiers étaient plus variées, car dépendantes du médecin qui effectuait la prescription des tests. Par ailleurs, cette standardisation semble avoir amélioré la sensibilité des tests cutanés au vu de la plus grande proportion de patients testés positifs après 2017. L'hétérogénéité de réalisation des IDR, relevée dans certains dossiers, s'explique aussi par le fait que tous les macrolides ne sont pas disponibles sous forme injectable. L'Azithromycine existe sous forme injectable mais uniquement en ATU, ce qui peut constituer un obstacle pour la réalisation de tests. La Clarithromycine existe en poudre à diluer pour solution injectable, tout comme l'Erythromycine, qui est la plus disponible et donc la plus facilement utilisable pour la réalisation des IDR. La Spiramycine existe en poudre pour solution injectable sous le nom de Rovamycine. En revanche la Josamycine, la Roxithromycine, et l'association Spiramycine/Métronidazole n'existent pas en solution injectable. Concernant les apparentés aux macrolides, la Clindamycine existe sous forme injectable, mais pas la Pristinamycine. Dans les cas où la molécule principale imputable n'existe pas sous forme injectable, c'est l'Erythromycine qui est

utilisée pour la réalisation des IDR, car c'est la plus facilement disponible et la plus courante dans cette galénique, ce qui explique que la majorité de nos patients ont bénéficié d'IDR à l'Erythromycine, y compris lorsque ce n'était pas la molécule imputable testée. Cela semble également pertinent sur le plan moléculaire car l'Erythromycine fait partie de la première génération de macrolides, isolée à partir de la bactérie *Streptomyces*, et l'on sait que certaines molécules de la seconde génération comme l'Azithromycine, la Clarithromycine ou la Roxithromycine sont des dérivés semi-synthétiques de l'Erythromycine. En revanche cela est peut-être moins cohérent pour des molécules comme la Spiramycine et la Josamycine qui sont naturellement produites à partir de la fermentation bactérienne et non pas des dérivés synthétiques. A noter que dans de rares cas cependant, les IDR ont pu être réalisées directement à partir de la substance pure fournie par le laboratoire, mais cette technique est plus complexe et peu utilisée. Par ailleurs, la gravité de la toxidermie limitait également parfois la réalisation des tests, contre-indiquant la réalisation des TPO, et de manière relative celle des IDR.

On remarque que dans notre étude peu de batteries ont été utilisées dans le cadre de l'exploration de l'allergie aux macrolides, que ce soit pour les SPT, les IDR ou les PT, contrairement aux explorations des allergies aux pénicillines, aux AINS ou aux PCI par exemple. Seule l'Erythromycine était très fréquemment ajoutée en complément de la molécule imputée, dans environ 34% des cas ($n=42/124$), contre seulement 5 cas où elle constituait elle-même le principal médicament imputable. Les apparentés aux macrolides étaient toujours testés seuls, sauf quand un autre macrolide semblait imputable dans l'histoire clinique.

Dans la très grande majorité des cas, la molécule testée positive correspondait à la principale molécule imputable. L'Erythromycine testée en parallèle ne revenait

quasiment jamais positive : on rapportait deux cas où les SPT étaient positifs mais dont un où l'expertise médicale concluait en une réaction d'histamino-libération non spécifique, et un cas seulement où la réintroduction était positive, chez un patient dont l'IDR à la Clarithromycine (principale imputable) était positive. Ces résultats peuvent remettre en question la pertinence de l'utilisation de l'Erythromycine comme macrolide de référence dans la réalisation des IDR, malgré sa cohérence moléculaire et sa facilité d'accès.

Si l'on compare nos méthodes de tests avec la littérature, on remarque que la stratégie de tests en allergologie n'est pas standardisée en France, et manque de recommandations claires. Dans les données préliminaires d'une étude sur les allergies croisées au sein des macrolides réalisée par le groupe FISARD (French Investigators of Skin Adverse Reactions to Drugs), on remarque que l'utilisation d'une batterie macrolides est plus répandue dans certains centres. Il est réalisé dans un second temps un test de réintroduction des molécules apparentées dont les PT étaient négatifs, en cas de positivité de la molécule principale imputée. Cette technique permet d'identifier des alternatives thérapeutiques en analysant les réactions croisées, mais est bien évidemment plus chronophage pour le patient et nécessite son exposition à une molécule qui lui est inconnue jusqu'alors (réintroduction d'un apparenté), avec un risque de sensibilisation.

Les réactions croisées entre molécules de structure différente mais de même mécanisme d'action (comme les macrolides et leurs apparentés) sont peu rapportées dans la littérature, et semblent relativement exceptionnelles, de l'ordre de moins de 10% dans le petit nombre de cas évalués, pouvant autoriser, en cas d'allergie à une molécule, l'utilisation des macrolides des autres classes ou des apparentés (81,87). Un article rapporte une réaction de type HSI à la Roxithromycine, confirmée par une

positivité aux SPT avec une réaction croisée positive également pour l'Erythromycine et la Clarithromycine (88). Ces réactions croisées n'ont pas été retrouvées dans notre population, mais les batteries de SPT n'ont pas été fréquemment réalisées. L'équipe de Khoury et al. s'intéressait aux réactions croisées sur PT, et retrouvait 2 patients poly-sensibilisés sur 25 patients testés aux 3 MLS (8%), concordant avec nos résultats (81).

Enfin si on s'intéresse aux données de suivi, on remarque une forte défiance des patients, voire parfois des médecins traitants, quant à la négativité des tests. Cependant on note aussi que dans un certain nombre de cas, les patients ont pu utiliser une alternative aux macrolides, qui ne sont pas des antibiotiques de première ligne. Les médicaments les plus souvent repris en vraie vie sont d'ailleurs les molécules apparentées aux macrolides, Pristinamycine et Clindamycine. Dans une étude de suivi française, 283 patients ont été contactés après une exploration allergologique négative (toutes molécules confondues). Parmi eux, 40% avaient repris la molécule négative (contre 34% dans notre étude), avec une bonne tolérance dans 91% des cas. Parmi les patients n'ayant pas repris la molécule, il s'agissait dans 69% des cas de patients n'ayant pas eu besoin de la molécule, et dans 25% des cas de refus par le patient ou son médecin traitant de la reprendre. Ce pourcentage était un peu plus élevé dans notre étude (35%) (89).

Les forces de cette étude reposent sur le grand nombre de patient inclus dans la cohorte étudiée, sur l'exhaustivité de cette cohorte, dont les données sont saisies prospectivement, et également sur l'existence de données de suivi concernant la reprise des macrolides en vraie vie.

Les limites de notre étude sont le caractère rétrospectif du recueil, et le fait que nous ne disposons que des patients qui ont été testés : il est impossible d'estimer le

pourcentage de patients ayant fait une réaction cutanée médicamenteuse aux macrolides et n'ayant pas été dirigés vers la consultation d'allergo-dermatologie pour initier la réalisation des tests. On peut noter également l'absence de contrôle des tests allergologiques sur un sujet témoin non sensibilisé, mais ceci est éthiquement difficile à mettre en place, d'autant qu'il s'agissait d'une étude rétrospective.

Conclusion

Devant une bonne rentabilité et une innocuité des tests cutanés allergologiques, il existe un intérêt évident à les réaliser de manière systématique pour l'exploration des toxidermies aux macrolides, et ce même après un délai plus long que recommandé. Cette étude souligne également la difficulté de mettre en évidence un médicament unique imputable lors de l'interrogatoire des patients consultant pour toxidermies, celles-ci étant le plus souvent imbriquées dans des histoires cliniques complexes (combinaison de facteurs personnels, environnementaux, polymédication...), ce qui renforce la nécessité de réaliser des tests.

D'après nos résultats, les IDR paraissent indispensables dans la stratégie d'exploration des toxidermies aux macrolides, contrairement aux SPT, dont l'intérêt semble plus discutable. Enfin, l'intérêt des batteries complémentaires macrolides est controversé dans la littérature, mais les dernières études semblent apporter des arguments en faveur de leur réalisation, à la recherche de réactions croisées et d'alternatives thérapeutiques chez les patients poly-sensibilisés.

Annexes

Annexe 1 : Méthode d'imputabilité française de Bégaud

	Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Rechallenge							
	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait, R- : rechallenge négatif ; C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

Critères sémiologiques	
Explication pharmacodynamique (mécanisme d'action)	Evocateur du rôle du médicament ou facteur favorisant
Facteurs favorisants	Autre situation
Diagnostics différentiels possibles	Non Oui
Examens complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse	Positif Non fait Négatif

	Test spécifique	Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif ; S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse

	Chronologie	Sémiologie		
		S1	S2	S3
	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible

Annexe 2 : Score de validation rétrospective de DRESS



Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)



Score de validation rétrospective de DRESS

	NON	OUI	INCONNU
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	-1	0	-1
Adénopathies < 1 cm, sur au moins 2 sites	0	1	0
Hyperéosinophilie , si leucocytes < 4000/mm ³ : 700-1499/ μL 10-19,9% $\geq 1500/\mu\text{L}$ $\geq 20\%$		1 2	
Lymphocytes atypiques	0	1	0
Eruption débutant < 21 jours avant l'hospitalisation	Exclusion		Exclusion
Eruption > 50% de la surface corporelle	0	1	0
Eruption évocatrice de DRESS c'est-à-dire présence d'au moins 2 critères parmi les suivants : - Présence d'un purpura - Œdème du visage ou des extrémités - Desquamation épaisse, psoriasiforme - Infiltration cutanée	-1	1	0
Histologie évocatrice de DRESS	-1	0	0
Atteinte systémique : - Foie : ALAT > 2 N ou phosphates alcalines > 1,5 N sur deux prélèvements consécutifs à ≥ 48 heures d'intervalle, sans autre étiologie évidente. - Rein : Créatininémie > 1,5 N ou protéinurie > 1g/24 heures sur deux prélèvements consécutifs à ≥ 48 heures d'intervalle, sans autre étiologie évidente. - Poumons : Radiographie, gazométrie artérielle, fibroscopie bronchique ou lavage broncho-alvéolaire anormal, sans autre étiologie évidente. - Cœur, muscles, pancréas - Autre : par exemple système nerveux central, splénomégalie, ...		1 point si 1 organe 2 points si > 1 organe	
Résolution en ≥ 15 jours	-1	0	-1
PCR et/ou sérologies : - Hépatites A, B et C - EBV, CMV - Mycoplasme, chlamydia - Facteurs anti-nucléaires - Hémocultures (réalisées dans les 3 premiers jours d'hospitalisation)	0 0 0 0 0	-1 -1 -1 -1 -1	0 0 0 0 0
> 4 examens parmi les précédents réalisés et négatifs	0	1	0

Interprétation

Score < 2 : DRESS exclu
 Score 2-3 : DRESS possible
 Score 4-5 : DRESS probable
 Score > 5 : DRESS certain

Validé par : Dr Angèle SORIA (FISARD), novembre 2015

Référence : Kardaun SH, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol 2007;156:609-11.

Références bibliographiques

1. Shaer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, Cho JC. Macrolide Allergic Reactions. Pharm J Pharm Educ Pract. 2019;7(3):135.
2. Aouam K. Macrolides et apparentés [Internet]. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir1/macrolides_apparentes_monastir.pdf
3. Spížek J, Rezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. Appl Microbiol Biotechnol. 2004;64(4):455-64.
4. Ungureanu V. Macrolides, lincosamides, streptogramins (MLS): mechanisms of action and resistance. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Buchar Rom 1990. 2010;55(2):131-8.
5. Le mode d'action des Antibiotiques [Internet]. Les Antibiotiques. Disponible sur: <http://www.antibiotique.eu/le-mode-daction.html>
6. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et tropicales. 27ème. Med-line Editions; 2017.
7. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance: The present and future of macrolide antibiotics. Br J Pharmacol. 2017;174(18):2967-83.
8. Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. Biochem Pharmacol. 2017;133:20-8.
9. R. Abdelmalek, H. Tiouri Benaissa. Les synergistines. Collège de pathologies infectieuses [Internet]. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir1/les_synergistines.pdf
10. Bourrain J-L. Progrès en dermato-allergologie: Grenoble 2005. 26ème édition. John Libbey Eurotext.
11. Macrolides et apparentés : activité antibactérienne [Internet]. Disponible sur: http://un-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Rennes_Tomasi_Macrolides/co/Activite_antibacterienne.html
12. Kostopoulou O, Papadopoulos G, Kouvela EC, Kalpaxis D. Clindamycin binding to ribosomes revisited: Foot printing and computational detection of two binding sites within the peptidyl transferase center. Pharm. 2013;68:616-21.
13. Singh SB, Genilloud O, Peláez F. Terrestrial Microorganisms – Filamentous Bacteria. In: Liu H-W (Ben), Mander L, éditeurs. Comprehensive Natural Products II. Oxford: Elsevier; 2010. p. 109-40.
14. Periti P, Mazzei T, Mini E. Adverse Effects of Macrolide Antibacterials. Drug Safety. 2012;9(1993):346-64.
15. Bourrain J-L. Toxidermies. Ann Dermatol Vénérologie. 2019;146(11):740-55.
16. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy. 2009;39(1):43-61.
17. Eschenauer GA, Regal RE, DePestel DD. Antibiotic allergy. N Engl J Med. 2006;354(21):2293-4.

18. Lebrun-Vignes B, Wolkenstein P, Chosidow O. Réactions cutanées médicamenteuses. In: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6ème édition. Elsevier Masson; 2017. p. 289:298.
19. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol. 2005;23(2):171-81.
20. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(5):684-700.
21. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004;329(7456):15-9.
22. Shazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA. 1997;278(22):1895-906.
23. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. AAPS J. 2006;8(1):E20-6.
24. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. Allergol Sel. 2017;1(1):96-108.
25. Chen S-A, Zhang L-R, Yang F-P, Yang L-L, Yang Y, Chen Z-H, et al. HLA-A*02:07 Allele Associates with Clarithromycin-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions in Chinese Patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(3):308-13.
26. Yang Y, Chen S, Yang F, Zhang L, Alterovitz G, Zhu H, et al. HLA-B*51:01 is strongly associated with clindamycin-related cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenomics J. 2017;17(6):501-5.
27. Toxidermies. Capacité d'allergologie. 2020.
28. Pichler WJ. The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors. World Allergy Organ J. 2008;1(6):96-102.
29. Blanca M, Jaen M-JT, Mayorga C, Padial A. Penicillin allergy is a global problem: The European experience. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(5):1014-5.
30. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2011;106(1):1-7.
31. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001;56(9):813-24.
32. Gell PGH, Coombs RRA. Clinical Aspects of Immunology. 3rd Revised edition. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1975. 1770 p.
33. Bongrand P. Bases immunologiques et classification de l'allergie. Arch Pédiatrie. 1999;6:20-8.
34. J. Pichler W. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. Ann Intern Med. 2003;139(8):683-93.
35. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. Clin Exp Allergy. 2007;37(7):989-99.

36. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl.* 2000;356(9237):1255-9.
37. Moore N, Paux G, Bégaud B, Biour M, Loupi E, Boismare F, et al. Adverse drug reaction monitoring : doing it the french way. *The Lancet.* 1985;326(8463):1056-8.
38. Michael. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014. Disponible sur: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
39. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie.* 1985;40(2):111-8.
40. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Rev Francoph Lab.* 2020;2020(521):20-31.
41. Weill B. Introduction aux états d'hypersensibilité. Laboratoire d'immunologie, Faculté de médecine Cochin Port-Royal [Internet]. Laboratoire d'immunologie, Faculté de médecine Cochin Port-Royal. Disponible sur: http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre16.htm
42. Urticaires et angio-oedèmes. Capacité d'allergologie. 2020.
43. Baudouin E, Lefebvre S. Anaphylaxie : critères de gravité. Classification de Ring et Messmer. *Rev Prat.* 2020;70(8):263-9.
44. Hahn J, K. Hoffmann T, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J. Angioedema. *Dtsch Ärztebl Int.* 2017;114(29-30):489-96.
45. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):765-70.
46. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157(5):989-96.
47. Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2004;131(3):293-7.
48. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol.* 2002;51(6):771-4.
49. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97.
50. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol.* 2001;137(3):301-4.
51. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-80.

52. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11.
53. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39.
54. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.
55. Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, Roujeau J-C, Kardaun S, et al. Evaluation of SCORTEN on a Cohort of Patients With Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Included in the RegiSCAR Study. *J Burn Care Res*. 2011;32(2):237-45.
56. Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, Mostaghimi A, Cardones AR, Chen JK, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—ABCD-10. *JAMA Dermatol*. 2019;155(4):448-54.
57. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):177-84.
58. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321-8.
59. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice : Antibiotic Allergy. *N Engl J Med*. 2009;354(6):601-9.
60. Barbaud A. Approche diagnostique des toxidermies. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1997;37(3):370-2.
61. Pinho A, Marta A, Coutinho I, Gonçalo M. Long-term reproducibility of positive patch test reactions in patients with non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *Contact Dermatitis*. 2017;76(4):204-9.
62. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
63. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45-51.
64. Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46(1):14-28.
65. Sekhon S, Nedorost ST. Patch testing for adverse drug reactions. *Cutis*. 2017;99(1):49-54.
66. Waton J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):786-94.
67. Cham PMH, Warshaw EM. Patch testing for evaluating drug reactions due to systemic antibiotics. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2007;18(2):63-77.

68. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153-60.
69. Torres M-J, Sánchez-Sabaté E, Álvarez J, Mayorga C, Fernández J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*. 2004;59(2):219-24.
70. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet M-L, Robbiola O, Paul M, Dume L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996;35(4):234-6.
71. Tests cutanés. Capacité d'allergologie. 2020.
72. Zinn Z, Gayam S, Chelliah MP, Honari G, Teng J. Patch testing for nonimmediate cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):421-3.
73. Weissenbacher S, Bacon T, Targett D, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Atopy Patch Test – Reproducibility and Elicitation of Itch in Different Application Sites. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(2):147-51.
74. Oldhoff JM, Bihari IC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen C a. FM, de Bruin-Weller MS. Atopy patch test in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome: comparison of petrolatum and aqueous solution as a vehicle. *Allergy*. 2004;59(4):451-6.
75. Patch Testing [Internet]. Chemotechnique Diagnostics. Disponible sur: <https://www.chemotechnique.se/patch-testing/>
76. Vigan M. Lecture des tests épicutanés. *EM-Consulte*. 2009;136(8-9):606-9.
77. Prick-test : conseils pratiques pour le praticien. 2015 [Internet]. Disponible sur: https://www.ck-care.ch/documents/10181/14458/CKC_PrickTest_MB_franz_2015.pdf/86a2c02b-f44f-481b-b12f-727d77eb6533
78. Bourrain J-L. Méthodologie des tests à lecture immédiate - Methodology for rapid readout tests. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(8-9):661-7.
79. Co Minh H, Demoly P. Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. In: *Diagnostic de l'allergie aux médicaments*. John Libbey Eurotext. Paris; 2005. p. 41-52.
80. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).
81. Khoury ME, Assier H, Gener G, Paul M, Haddad C, Chosidow O, et al. Polysensitivity in delayed cutaneous adverse drug reactions to macrolides, clindamycin and pristinamycin: clinical history and patch testing. *Br J Dermatol*. 2018;179(4):978-9.
82. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LFC, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1).
83. Barbaud A, Trechot P, Weber-Muller F, Ulrich G, Commun N, Schmutz JL. Drug skin tests in cutaneous adverse drug reactions to pristinamycin: 29 cases with a study of cross-reactions between synergists. *Contact Dermatitis*. 2004;50(1):22-6.

84. El Mesbahi-Alkadiri S. Rentabilité et fiabilité des tests allergologiques sous traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs : étude observationnelle rétrospective bi-centrique. Lille. 2020. 59.
85. Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, Sahla H, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Allergy*. 2004;59(10):1130-3.
86. Mori F, Barni S, Pucci N. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(5):417-9.
87. Paradis H. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver? *Ann Dermatol Venerol*. 2009;42(1):12.
88. Kruppa A, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T. Immediate Reaction to Roxithromycin and Prick Test Cross-Sensitization to Erythromycin and Clarithromycin. *Dermatology*. 1998;196(3):335-6.
89. Waton J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C, Trechot P, Bursztejn AC, Schmutz JL, et al. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients. *Allergy*. 2011;66(7):941-7.

AUTEUR : Nom : VERON**Prénom :** Marie**Date de soutenance :** 10 juin 2021**Titre de la thèse :** Étude rétrospective et monocentrique de la rentabilité et de la sécurité des tests allergologiques cutanés dans le cadre des toxidermies aux antibiotiques de la famille des macrolides**Thèse - Médecine - Lille « 2021 »****Cadre de classement :** *dermato-allergologie***DES + spécialité :** *Dermatologie et Vénérologie***Mots-clés :** tests allergologiques cutanés, toxidermies, réactions cutanées médicamenteuses, macrolides, lincosamides, synergistines**Résumé :****Contexte :** Peu de données en vraie vie sont rapportées dans la littérature concernant les toxidermies aux macrolides. Nous présentons notre expérience des tests cutanés allergologiques au cours des toxidermies aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS), afin d'en déterminer la rentabilité et la sécurité.**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective au sein du service de Dermatologie du CHU de Lille. Les patients inclus avaient bénéficié de tests allergologiques entre janvier 2008 et août 2020, pour l'exploration d'une toxidermie aux MLS. Le critère de jugement principal était la proportion de patients positifs aux tests cutanés.**Résultats :** Les données de 124 patients ont été analysées, dont 74% de femmes (âge moyen de 49 +/- 17 ans). Le délai médian de réalisation des tests était de 15 mois. Les tests allergologiques cutanés étaient positifs dans 27% des cas. La VPN était de 94,7% parmi les patients dont les tests cutanés étaient négatifs et ayant bénéficié d'une réintroduction. On observait une proportion égale de patients avec suspicion initiale de réaction d'hypersensibilité immédiate et d'hypersensibilité retardée (dont 63% d'urticaires et 47% d'exanthèmes maculo-papuleux). La molécule la plus souvent positive était la Spiramycine (48,5%). Le test le plus réalisé était les prick tests, mais celui plus souvent positif était les IDR. On rapportait 9 évènements indésirables bénins. Parmi les 47 patients contactés pour le suivi, 34% avaient repris un MLS (majoritairement la Pristinamycine) sans réaction cutanée rapportée, mais 35% d'entre eux avaient peur de reprendre la molécule malgré des tests négatifs.**Conclusion :** Les tests allergologiques cutanés ont un bon profil de sécurité dans l'exploration des toxidermies aux MLS et permettent un service rendu important au patient. Les IDR semblent indispensables dans la stratégie d'exploration.**Composition du Jury :****Président :** Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLÉ**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Madame le Docteur Selma AZIB

Monsieur le Docteur Damien LANNOY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX