



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Sécurité d'un test de provocation en 3 étapes dans les réactions
d'hypersensibilité non sévères aux bêtalactamines.**

Présentée et soutenue publiquement le 18 Septembre 2023 à 18h00
Au Pôle Recherche
Par Léa DEHAME

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseures :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ

Madame la Docteure Diane PELLETIER de CHAMBURE

Madame la Docteure Catherine CORTOT

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Diane PELLETIER de CHAMBURE

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	1
ABRÉVIATIONS.....	2
1 INTRODUCTION	3
1.1 Hypersensibilité médicamenteuse	3
1.1.1 Définition	3
1.1.2 Classification	3
1.1.3 Hypersensibilité médicamenteuse immédiate (HSI).....	4
1.1.3.1 Clinique.....	4
1.1.3.2 Sévérité.....	5
1.1.4 Hypersensibilités médicamenteuses retardée (HSR).....	5
1.2 Conséquences d'être étiqueté « allergique aux BL »	6
1.2.1 Épidémiologie de l'allergie aux BL	6
1.2.2 Sur le plan individuel	7
1.2.3 Sur plan collectif	8
1.3 Bilan allergologique	9
1.3.1 Interrogatoire	9
1.3.2 Tests cutanés (TC).....	10
1.3.2.1 Tests cutanés dans l'HSI	10
1.3.2.2 Tests cutanés dans l'HSR	11
1.3.3 Tests in vitro	12

1.3.3.1	Tryptasémie	12
1.3.3.2	Dosage des IgE spécifiques et test d'activation des basophiles	12
1.3.3.3	Le test de transformation lymphocytaire (TTL) et le test ELISPOT	13
1.3.4	Test de provocation (TP).....	14
1.4	État des lieux	15
2	OBJECTIFS	18
3	METHODE	19
3.1.1	Population de l'étude	19
3.1.2	Procédure	20
3.1.2.1	Interrogatoire	20
3.1.2.2	Tests cutanés (TC)	20
3.1.2.3	Test de provocation (TP)	21
3.2	Données recueillies	25
3.3	Éthique.....	26
3.4	Analyses statistiques	26
4	RESULTATS :.....	27
4.1	Description de la population	27
4.1.1	Caractéristiques démographiques.....	27
4.1.1.1	Antécédents personnels	27
4.1.1.2	Antécédents familiaux.....	27
4.1.1.3	Traitements au long cours	28

4.2	Caractéristiques anamnestiques de la réaction d’HS aux BL des patients de l’étude.....	30
4.2.1	Molécule incriminée.....	30
4.2.2	Caractéristiques de la réaction d’HS.....	31
4.2.3	Prise en charge de la réaction d’HS initiale.....	37
4.2.4	Devenir après la survenue de la réaction d’HS aux BL.....	38
4.3	Bilan allergologique.....	38
4.3.1	Tests cutanés.....	38
4.3.2	Test de provocation.....	39
4.3.2.1	Choix de la molécule réintroduite : DCI.....	39
4.3.2.2	Résultats du TP aux BL.....	40
4.4	Étude des patients ayant réagi au TP.....	41
4.4.1	Caractéristiques de la réaction initiale.....	41
4.4.2	Caractéristiques de la réaction au cours du TP.....	41
4.4.2.1	Caractéristiques de la réaction.....	41
4.4.2.2	Dose réactogène.....	42
4.5	Performances diagnostiques des tests cutanés :.....	42
4.5.1	Pour les réactions d’HS en général.....	42
4.5.2	Performance des TC chez les patients ayant présenté une réaction HS immédiate.....	43
4.5.3	Résultats des TC chez les patients ayant présenté une réaction HS retardée.....	43

4.5.4	Performance des TC chez les patients dont le délai de réaction n'est pas connu.....	43
4.5.5	Performance des TC chez les patients dont le délai entre la réaction d'HS et le bilan allergologique était \geq à 5 ans.....	43
4.5.6	Performance des TC chez les patients dont le délai entre la réaction d'HS et le bilan allergologique était $<$ 5 ans.....	44
5	DISCUSSION.....	45
5.1	Définition d'une population à faible risque	45
5.2	Réaction d'HS.....	48
5.3	Tests cutanés	49
5.3.1	Modalités de réalisation.....	49
5.3.2	Performances des tests cutanés	51
5.3.3	Perte de sensibilisation	52
5.4	Biologie	53
5.5	Test de provocation	54
5.5.1	Protocole du TP.....	54
5.5.2	Dose cible.....	55
5.5.3	Étapes du TP	56
5.5.4	Réactions lors du TP	58
5.5.5	VPN du TP	59
5.6	Implications économiques	59
5.7	Forces et faiblesse.....	60

6	CONCLUSION	61
7	BIBLIOGRAPHIE	62
8	ANNEXES	73
8.1	Annexe 1 : Fiche définissant le profil de patients concernés par notre étude	73
8.2	Annexe 2 : Fiche de préparation des concentrations des TC selon les recommandations de l'EAACI :	74
8.3	Annexe 3 : Fiche des TC aux BL utilisée dans le service :	75
8.4	Annexe 4 : Fiche du TP par voie orale pour les BL :	76
8.5	Annexe 5 : Fiche du TP par voie intraveineuse pour les BL :	77

RÉSUMÉ

Introduction : Actuellement, les délais pour réaliser un bilan allergologique aux Bêtalactamines (BL) sont extrêmement longs. Ceci peut être partiellement expliqué par le nombre élevé de patients étiquetés allergiques et par un bilan souvent chronophage. Toutefois, sa réalisation est nécessaire au vu des conséquences potentielles pour les patients. A ce jour, il n'existe pas de consensus sur les modalités du test de provocation (TP). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le profil de sécurité d'un TP dans l'exploration des hypersensibilités (HS) aux BL chez des patients considérés à faible risque.

Méthode : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique au CHRU de Lille chez des patients considérés à faible risque de réaction d'HS. Les patients ont bénéficié après des tests cutanés négatifs d'un TP en 3 étapes (10%-50%-100% de la dose cible).

Résultats : Parmi les 100 patients, 3 patients avaient présenté initialement une hypersensibilité retardée (HSR), 32 une réaction immédiate (HSI) et 65 une réaction de délai inconnu. Tous les tests cutanés (TC) étaient négatifs en lecture immédiate. Aucun TC ne s'est positivé en lecture retardée. Trois patients ont réagi lors du TP. Aucun n'a présenté de réaction d'HS sévère. La valeur prédictive négative (VPN) des TC aux BL a été évaluée à 97%. Dans les cas d'HSI et de réaction de délai inconnu, les VPN étaient respectivement de 96,88% et 96,92%

Conclusion : Notre protocole de TP en 3 étapes semble une alternative sûre pour explorer l'HS aux BL dans une population sélectionnée, à faible risque.

ABRÉVIATIONS

- Amox/Ac Clav : Amoxicilline/Acide Clavulanique
- BL : Bêtalactamines
- C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération
- C2G : Céphalosporine de 2^{ème} génération
- C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
- DC : Dose cible
- DCI : Dénomination commune internationale
- DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
- EAACI : European Academy of Allergy & Clinical Immunology
- EMP : Exanthème maculo-papuleux
- EPF : Érythème pigmenté fixe
- HSI : Hypersensibilité médicamenteuse immédiate
- HSR : Hypersensibilité médicamenteuse retardée
- IDR : Intradermoréactions
- IgE : Immunoglobuline E
- IgG : Immunoglobuline G
- NET : Nécrolyse Épidermique Toxique
- PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée
- SJS : Syndrome de Stevens-Johnson
- TC : Tests cutanés
- TP : Test de provocation
- TTL : Test de transformation lymphocytaire
- VPN : valeur prédictive négative

1 INTRODUCTION

1.1 Hypersensibilité médicamenteuse

1.1.1 Définition

L'hypersensibilité correspond aux « signes ou symptômes reproductibles dans le temps, apparaissant après l'exposition à un stimulus donné à une dose habituellement tolérée par des individus sains » (1). Selon l'EAACI, l'allergie, est définie comme une « réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques » (1).

1.1.2 Classification

En 1963, la classification de Gell et Coombs a permis de classer les réactions d'hypersensibilité en quatre types, selon la symptomatologie présentée et les mécanismes immunologiques sous-jacents :

- le type I de cette classification implique les immunoglobulines E (IgE) , et concerne les réactions immédiates, telles que l'urticaire, l'anaphylaxie ;
- le type II correspond aux hypersensibilités cytotoxiques dépendantes des anticorps. Il implique les immunoglobulines G (IgG) et le complément. Les réactions induites comprennent le rejet hyper aigu de greffon, les anémies hémolytiques, la thyroïdite d'Hashimoto notamment ;
- le type III, appelé aussi maladie des complexes immuns, implique les immunoglobulines G et M. Les pathologies associées sont la maladie sérique, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites ;
- le type IV est lié aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ et comprend les réactions retardées telles que l'eczéma, l'exanthème maculo-papuleux (EMP), le DRESS

(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la Nécrolyse Épidermique Toxique (NET).

Cependant, cette classification ne permet pas de rendre compte de l'ensemble des réactions d'hypersensibilités. En effet, certaines réactions d'hypersensibilité médicamenteuses ne peuvent être classées selon ce système en raison d'un mécanisme immunologique sous-jacent ne correspondant pas à ces critères, ou lorsque le mécanisme n'est pas encore parfaitement compris. Ainsi en 2017, les académies américaines et européennes d'allergologie ont publié un Practical Allergy Report (PRACTALL) (2), et proposent une nouvelle définition des hypersensibilités médicamenteuses prenant en compte les phénotypes et endotypes. Cette catégorisation plus large fournit des outils utiles pour une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents de ces réactions d'hypersensibilité. Ainsi les réactions sont classées en deux catégories selon le délai d'apparition des symptômes : immédiate ou retardée.

1.1.3 Hypersensibilité médicamenteuse immédiate (HSI)

1.1.3.1 Clinique

Les hypersensibilités immédiates (HSI) se manifestent par des symptômes survenant dans les 1 à 6 heures suivant l'exposition. L'HSI la mieux connue est la réaction de type I, pour laquelle un mécanisme IgE médiée a pu être mis en évidence. Toutefois, les HSI ne se limitent pas aux réactions médiées par les IgE (médiée par les IgG, histamino-libération non spécifique, ...). Les HSI peuvent toucher tous les organes. Romano et al, proposent de considérer comme signe immédiat d'hypersensibilité aux bêtalactamines (BL) : le prurit, l'urticaire, la conjonctivite, la rhinite, les sibilants, la dyspnée, la dysphonie, la dysphagie, la toux et l'hypotension artérielle (3).

1.1.3.2 Sévérité

Une classification rendant compte de la sévérité des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse immédiates a été proposée par Ring et Messmer à partir de 1977.

Cette classification comporte 4 stades, de sévérité croissante :

- stade I : réactions cutanéomuqueuses isolées telles que l'urticaire, l'érythème et l'angioœdème ;
- stade II : à partir de ce stade on parle d'anaphylaxie, c'est-à-dire une réaction d'hypersensibilité immédiate systémique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ce stade correspond à une atteinte multiviscérale modérée avec des signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle, tachycardie, toux, dyspnée, sibilants, signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée...);
- stade III : atteinte multiviscérale grave avec collapsus cardio-vasculaire, tachycardie, trouble du rythme cardiaque, bronchospasme, signes digestifs ;
- stade IV : arrêt cardio-respiratoire.

1.1.4 Hypersensibilités médicamenteuses retardée (HSR)

L'HSR survient plus de 6 heures, le plus souvent plus de 24h voire des semaines après l'exposition à l'allergène. Elle se manifeste par des symptômes hétérogènes dus à une atteinte isolée d'un organe (la peau) ou à une atteinte systémique de plusieurs organes. Les réactions d'HSR sont le plus souvent de type IV, à médiation cellulaire, et impliquant notamment les lymphocytes T.

Leur présentation clinique et leur sévérité sont très variables. Les réactions les plus graves sont les plus rares mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles sont représentées par la Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée (PEAG), le DRESS

(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la Nécrolyse Épidermique Toxique (NET).

L'HSR la plus fréquente est l'EMP (4). L'EMP se définit comme une éruption cutanée érythémateuse, maculo-papuleuse, peu ou pas prurigineuse, non spécifique. Cette toxidermie non sévère, à l'instar des éruptions urticariennes d'apparition tardive, survient 24 heures à 10 jours après le début du traitement et disparaît en une dizaine de jours après l'arrêt du médicament en cause (5). Il existe plusieurs diagnostics différentiels pour les réactions d'hypersensibilité cutanée. Le diagnostic différentiel le plus fréquent de l'exanthème médicamenteux est un exanthème causé par une infection virale, notamment chez l'enfant (6). La distinction entre ces deux étiologies en phase aiguë est difficile et le bilan allergologique est le plus souvent nécessaire pour écarter une cause médicamenteuse.

Les BL peuvent être responsables de manifestations d'HSI ou HSR.

Dans ce travail de thèse, seront concernées les réactions d'HSI ou d'HSR non sévères aux BL, c'est-à-dire le grade I de la classification de Ring et Messmer pour les HSI, et les HSR non sévères tel que l'EMP ou l'urticaire retardée survenues dans l'enfance.

1.2 Conséquences d'être étiqueté « allergique aux BL »

1.2.1 Épidémiologie de l'allergie aux BL

Les effets indésirables médicamenteux sont fréquemment rencontrés dans nos systèmes de soins et concerneraient 3% des admissions hospitalières selon certaines études (7). Ils seraient également responsables de complications chez 10 à 20 % des patients hospitalisés (8). Ces effets indésirables médicamenteux concernent notamment les réactions d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité

médicamenteuse représentent un réel problème de Santé Publique. Elles concernent toutes les classes médicamenteuses, au premier rang desquelles nous retrouvons les antibiotiques et plus précisément les BL (9). En effet, environ 10% des patients sont étiquetés allergiques aux BL (10). Aux États-Unis, une allergie aux pénicillines est signalée chez environ 8% des personnes utilisant le système de soins. Une notion d'allergie aux céphalosporines est mentionnée dans le dossier médical d'1% des patients (11). Cependant, la plupart des patients portant la mention « allergique aux BL » ne le sont pas réellement. On estime que seulement 10 à 15% de ces patients réalisent un bilan allergologique à l'issu duquel plus de 90% des suspicions d'allergie sont infirmées (12).

Il existe donc un intérêt certain à réaliser l'exploration allergologique, la mention « allergique aux BL », pouvant avoir des effets délétères à l'échelle individuelle mais aussi collective.

1.2.2 Sur le plan individuel

L'étiquette « allergie aux BL » dans un dossier de patient peut avoir des conséquences néfastes sur sa prise en charge.

En premier lieu, cette notion d'allergie va encourager le praticien à choisir une alternative thérapeutique qui présentera les caractéristiques suivantes : un spectre d'activité plus étendu, une efficacité moindre et un risque d'effets indésirables accru.

Parmi les alternatives thérapeutiques les plus souvent choisies, on retrouvera la Vancomycine, la Clindamycine et les Fluoroquinolones (13).

Cette stratégie thérapeutique va entraîner des complications à court et plus long terme. D'une part, il a été démontré que les complications infectieuses seraient plus fréquentes chez les patients étiquetés allergique aux BL. La prévalence des infections

à Clostridium difficile serait notamment plus importante, selon une étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis chez des patients hospitalisés (14). En chirurgie, les BL étant l'option thérapeutique privilégiée, les infections de site opératoire seraient plus fréquentes et/ou plus sévères lors du choix d'une thérapeutique alternative (15). D'autre part, l'alternative thérapeutique imposée par cette mention d'allergie aux BL serait responsable du développement de l'antibiorésistance. Les agents pathogènes résistants les plus fréquemment rencontrés sont les staphylocoques aureus résistants à la méticilline et les entérocoques résistants à la vancomycine. Cette antibiorésistance peut mener jusqu'au décès prématuré du patient. Selon une étude américaine, chaque année, au moins 50 000 américains et européens mourraient des suites d'infections à bactérie résistante (16). Ce bilan pourrait même s'aggraver. En effet, un rapport britannique estime que 10 millions de personnes pourraient mourir chaque année de la résistance liée aux antibiothérapies d'ici 2050 (17,18).

1.2.3 Sur plan collectif

Cette mention d'allergie aux BL entraîne donc des complications au niveau individuel, mais a également un impact majeur sur la santé collective. Le label « allergie à la Pénicilline » entraîne une augmentation du coût des soins. Cette augmentation financière a été estimée à 273 \$ par patient par jour en Europe et de 193 à 4254 \$ aux Etats-Unis. (19).

Cette hausse budgétaire peut s'expliquer par les points suivants :

- premièrement, les patients ayant la mention allergie aux pénicillines recevraient des antibiothérapies alternatives plus onéreuses (20) ;
- deuxièmement, les patients présentant cette mention et n'ayant pas réalisé un bilan allergologique, auraient plus fréquemment recours à des consultations

externes et aux urgences. Ils auraient également des durées d'hospitalisation plus longues(21–23).

La réalisation d'un bilan allergologique permet donc le plus souvent d'écarter une allergie aux BL et en cas d'allergie, de rechercher l'alternative thérapeutique la plus optimale pour le patient au sein de cette classe thérapeutique. Il permettrait ainsi d'améliorer tous les pans de la santé, aussi bien individuelle que publique. Selon une étude, le coût lié à l'antibiothérapie est moindre l'année qui suit la réalisation d'un bilan allergologique chez un patient étiqueté allergique aux BL (24). Enfin, la réalisation du bilan allergologique comprenant tests cutanés (TC) suivis d'un test de provocation (TP) générerait un bénéfice net supplémentaire moyen de 657 \$ pour les patients hospitalisés (1 444 \$ pour les États-Unis contre 489 \$ pour l'Europe) et de 2746 \$ pour les patients ambulatoires (US : 256 \$; Europe : 6 045 \$)(25).

Il est ainsi essentiel de permettre un accès facilité aux explorations allergologiques aux BL pour ces patients.

1.3 Bilan allergologique

En raison de la faible prévalence d'une allergie vraie aux BL et des conséquences délétères induites par le choix d'une alternative thérapeutique, tous les patients étiquetés allergiques aux BL devraient pouvoir bénéficier d'un bilan allergologique. Les deux principaux objectifs de celui-ci sont de confirmer ou d'infirmer cette allergie, et en cas d'allergie, de trouver des alternatives sûres parmi les autres BL (3).

1.3.1 Interrogatoire

Ce bilan comprend un interrogatoire minutieux reprenant les circonstances de la réaction, en particulier sa chronologie, sa clinique et sévérité, ainsi que le traitement

administré pour permettre sa résolution. L'éviction du médicament incriminé et plus largement de sa classe médicamenteuse est indispensable jusqu'à la réalisation du bilan. Un des éléments clés de l'interrogatoire est de déterminer si le patient a été réexposé depuis au médicament et quelles en étaient les conséquences (26). L'interrogatoire permet de classer la réaction d'hypersensibilité notamment, et de guider la suite du bilan allergologique. Celui-ci va comporter successivement des TC , un bilan biologique, suivis d'un TP.(27,28).

1.3.2 Tests cutanés (TC)

Les TC ont pour objectif de mettre en contact l'allergène suspecté avec la peau, plus précisément avec l'épiderme pour les prick-tests et les patch-tests et directement avec le derme pour les intradermo-réactions (IDR). Le but est de reproduire localement sur la peau les manifestations cutanées des hypersensibilités IgE ou lymphocytes T médiées. Ils sont réalisés en première intention dans le bilan allergologique (29). La réalisation des TC est contre-indiquée en cas d'infection active, de grossesse ou d'allaitement bien que toujours soumise à la balance bénéfique/risque(3). Ils doivent être réalisés par des équipes entraînées et en milieu hospitalier, car même si cela reste exceptionnel, des réactions systémiques peuvent survenir au cours des tests (30).

1.3.2.1 Tests cutanés dans l'HSI

Ce bilan est envisagé dans un délai de 3 à 6 semaines après la survenue d'une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse en raison d'une période réfractaire mastocytaire initiale (3). A l'inverse, il a été montré que la sensibilité des tests cutanés et des IgE spécifiques diminuait 6 mois après la réaction initiale, incitant à ne pas réaliser ce bilan trop tardivement (31).

En première intention, des prick-tests sont réalisés en regard d'un témoin positif (histamine 10%) et d'un témoin négatif (sérum physiologique) avec une lecture à 20 minutes. En cas de négativité des prick-tests, des IDR seront réalisées à des concentrations croissantes jusqu'à une concentration maximale non irritante à des intervalles de 20 minutes. Un prick-test est considéré positif lorsque le diamètre de la papule est d'au moins de 3 millimètres (mm) en comparaison au témoin négatif avec la présence d'un érythème, après la lecture de 20 minutes. Une IDR est considérée positive si le diamètre de la papule à la lecture des 20 minutes est supérieur ou égal au diamètre de la papule initiale + 3 millimètres (mm), avec présence d'un érythème périphérique (29,32). Plus à risque de réaction systémique, les IDR sont cependant plus sensibles que les prick-tests (29), avec une sensibilité d'environ 70%, et une spécificité évaluée à plus de 95% (33). Leur valeur prédictive négative (VPN) dans le diagnostic des HSI aux BL varie de 97,9% à 99,2% (34,35). La valeur prédictive positive des TC aux BL était de 100% pour les patients ayant présenté une réaction anaphylactique, et de plus de 80% pour ceux ayant présenté une HSI de grade I non anaphylactique (19).

1.3.2.2 Tests cutanés dans l'HSR

Dans les HSR, les TC doivent être réalisés au moins 4 semaines après la disparition des signes cutanés et l'arrêt des traitements immunosuppresseurs ou des corticoïdes systémiques. Ce délai peut être de 6 mois dans les cas de toxidermie sévère (29,36). Les patch-tests sont réalisés en première intention lorsqu'une HSR est suspectée. L'allergène est appliqué sous occlusion par voie épicutanée pendant 48 heures avant leur retrait, suivi d'une première lecture. Des lectures complémentaires seront réalisées à 72 heures à minima. Chez les patients dont les patch tests sont négatifs,

les IDR peuvent se positiver après 24, 48, 72 heures et même jusqu'à 7 jours avec l'apparition d'un infiltrat et d'un érythème (37).

1.3.3 Tests in vitro

Des explorations biologiques sont également disponibles pour le bilan d'hypersensibilité médicamenteuse.

1.3.3.1 Tryptasémie

En phase aiguë, lors de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité, le dosage de la tryptasémie est primordial. Une augmentation significative (c'est-à-dire 1,2 x taux de base + 2µg) de la tryptasémie prélevée dans les 30 minutes à 2 heures après le début de la réaction d'HSI constitue un argument biologique en faveur d'une dégranulation mastocytaire (38). Cependant, l'absence d'élévation significative de la tryptasémie ne permet pas d'exclure une dégranulation mastocytaire.

1.3.3.2 Dosage des IgE spécifiques et test d'activation des basophiles

Des explorations biologiques pourront être utiles au bilan étiologique de l'hypersensibilité médicamenteuse. Les deux examens biologiques recommandés par l'ENDA dans l'exploration de l'HSI sont le dosage des IgE spécifiques et le test d'activation des basophiles.

Le dosage des IgE spécifiques est réalisé selon la méthode FEIA (ImmunoCAP, Thermo Fisher Diagnostics). Ce dosage est disponible actuellement pour les BL suivantes : Amoxicilline, Ampicilline, Cefaclor, Pénicillines G et V. Leur sensibilité est faible et leur spécificité est élevée. Pour l'Amoxicilline, la sensibilité varie de 0 à 53%, et la spécificité varie de 83 à 100%. La sensibilité semble être corrélée à la sévérité de

la réaction initiale (33,39,40). L'absence d'IgE ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic (41).

Le test d'activation des basophiles, réalisé par cytométrie en flux, peut également être réalisé dans le cadre des réactions d'HSI. Le médicament doit exister sous forme soluble. Il est indiqué en 2^{ème} intention, notamment lorsque les résultats des tests cutanés et la clinique sont discordants, ou lorsqu'il existe un risque de réaction systémique lors des TC et/ou du TP. Ils sont particulièrement utiles pour les molécules non disponibles en IgE spécifiques telles que l'Acide clavulanique, la Céfazoline, le Céfuroxime (27). Pour les BL, les tests d'activation des basophiles ont montré une sensibilité entre 22 et 55 % et une spécificité de 80 à 97 % (42). Ces tests biologiques sont donc plutôt recommandés chez les patients à haut risque de réaction, en association aux tests cutanés, afin d'améliorer la sensibilité du bilan et d'éventuellement éviter le recours au test de réintroduction chez ces patients (27).

1.3.3.3 Le test de transformation lymphocytaire (TTL) et le test ELISPOT

Dans le cadre des réactions d'HSR aux BL, plusieurs types de tests in vitro peuvent s'avérer utiles dans la démarche diagnostique, les deux principaux étant :

- le TTL qui étudie la prolifération des lymphocytes T activés en présence du médicament, par technique de cytométrie de flux.
- le test ELISPOT, une technique qui détermine le nombre de lymphocytes T effecteurs qui produisent une cytokine suite à une stimulation par le médicament suspect (43,44).

Ils présentent l'avantage de pouvoir être réalisés chez des patients considérés à haut risque de réaction d'HS (3). Cependant, ils sont chronophages, coûteux et requièrent

des laboratoires spécialisés en raison de leur complexité de mise en œuvre (44). Pour ces raisons, ils ne sont pas utilisés en routine clinique (43).

La sensibilité des TTL varie de 58 à 88,8% et la spécificité de 85 à 100% pour les BL (43). Cette sensibilité des TTL varie selon plusieurs facteurs :

- elle serait plus importante en cas de réactions d'HS de sévérité faible à modérée telles que les EMP, la PEAG, l'Érythème pigmenté fixe (EPF) en comparaison aux réactions plus sévères tels que les SJS (43) ;
- elle serait également dépendante du type de réaction, recommandant ainsi de réaliser le TTL plus précocement en cas de SJS (dans la semaine suivant l'apparition des symptômes) qu'en cas de DRESS (dans les 5 à 8 semaines suivant la résolution de la maladie)(43,44).

Quant à elle, la sensibilité du test ELISPOT serait meilleure. Dans une étude concernant des patients allergiques à l'Amoxicilline, 91% des patients ont pu être identifiés avec la technique ELISPOT (spécificité 97%) contre 68% des patients identifiés avec le TLL (spécificité 85%) (45).

1.3.4 Test de provocation (TP)

Un TP correspond à l'administration contrôlée du médicament incriminé dans une réaction d'hypersensibilité, dans le but de confirmer ou d'infirmer une allergie (3). C'est le gold standard de notre bilan allergologique. Il est indiqué dans les réactions d'HS médicamenteuse non sévères, c'est-à-dire celles n'ayant pas entraîné de réactions anaphylactiques ou de toxidermies sévères (28). Celui-ci se réalise en milieu hospitalier, sous surveillance médicale étroite, pour une molécule dont les tests cutanés et/ou biologiques ont été au préalable négatifs. La balance bénéfice/risque individuelle est à prendre en compte également. Il existe des contre-indications à sa

réalisation, telles qu'un asthme non contrôlé, une éruption urticarienne active, ou une pathologie qui limiterait l'usage d'adrénaline (46).

A ce jour, il existe autant de modalités de réalisation des TP qu'il existe de centres de référence d'allergologie. Ces pratiques varient en fonction de la réaction d'hypersensibilité présentée, son délai de survenue et sa gravité notamment.

Le schéma de réintroduction du médicament, avec ses doses croissantes et l'intervalle de temps entre chaque dose, n'est pas consensuel. Il est admis toutefois de réaliser une surveillance d'au moins deux heures après la dernière dose du TP (28). L'administration d'un placebo est recommandée pour les patients ayant présenté des réactions soupçonnées d'être subjectives, afin d'écartier les faux positifs. Ce TP a une valeur prédictive négative estimée à 94,1% dans le cadre de l'allergie aux BL (47).

1.4 État des lieux

Actuellement, les délais pour effectuer un bilan allergologique aux BL dans les centres d'Allergologie sont excessivement longs. Cette situation peut être partiellement expliquée par le nombre élevé de patients étiquetés allergiques à ces médicaments (10). De plus, la réalisation de ce bilan en plusieurs étapes est chronophage, contribuant ainsi à rallonger davantage les délais.

Cependant, il est crucial de réaliser le bilan allergologique compte tenu des conséquences potentielles pour les patients. Des études ont démontré que les algorithmes de prise de décision clinique, basés uniquement sur l'anamnèse des patients ayant présenté une réaction d'HS suspectée aux BL, ne permettent pas de différencier de manière fiable les patients allergiques de ceux qui ne le sont pas (48). Ainsi, le bilan allergologique, reposant sur les TC et le TP, est indispensable pour confirmer ou exclure une allergie aux BL. A ce jour, il n'existe pas de consensus établi

pour le bilan allergologique. Les protocoles de TP sont variables selon les études, avec notamment l'absence de recommandation établie sur le nombre de doses à administrer, la dose cumulée optimale, l'intervalle entre les doses à respecter (3). Les protocoles actuels diffèrent en fonction de la chronologie et la sévérité de la réaction clinique, la population concernée notamment (3).

Récemment, les connaissances sur la prise en charge des HS aux BL ont bien évolué. Il est de plus en plus conseillé de stratifier les réactions d'HS selon plusieurs paramètres incluant le type de réaction, l'âge de survenue et les comorbidités du patient. Certains protocoles proposent même la réalisation de TP sans TC chez des patients considérés à faible risque. Ceci est particulièrement accepté en population pédiatrique dans les cas d'HSR bénigne (49,50). Cependant la définition du patient à faible risque n'est également pas consensuelle. Iammatteo et al. ont proposé un algorithme d'évaluation de l'HS aux pénicillines chez l'adulte (c'est-à-dire âgé de plus de 18 ans) basé sur l'histoire clinique. Les auteurs proposent un TP sans TC chez les patients ayant présenté un EMP ou une réaction non connue il y a plus de 10 ans n'ayant pas nécessité de prise en charge médicale. Chez les patients ayant présenté une réaction évocatrice d'une allergie IgE médiée sans critère d'anaphylaxie, les auteurs recommandent la réalisation de tests cutanés avant le TP (51).

Ainsi, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge de nos patients, nous proposons à travers ce travail de thèse d'évaluer le profil de sécurité d'un protocole de réintroduction chez des patients que nous avons définis à faible risque c'est-à-dire :

- les HSI de grade I selon Ring et Messmer, sans critère d'anaphylaxie associé

- les HSR avec survenue d'une réaction cutanée (de type EMP ou urticaire), survenant dans l'enfance (c'est-à-dire avant l'âge de 18 ans) sans signe de gravité (en excluant les réactions cutanées sévères).

2 OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le profil de sécurité d'un protocole de provocation aux BL chez des patients considérés à faible risque.

L'objectif secondaire était d'évaluer la performance diagnostique des TC.

Le critère de jugement principal était la fréquence des manifestations d'hypersensibilité immédiates ou retardées au cours du TP.

Le critère de jugement secondaire était les valeurs prédictives négatives (VPN) des TC aux BL pour prévenir la survenue d'une manifestation d'hypersensibilité immédiate ou retardée au cours du TP.

3 METHODE

Nous avons réalisé une étude prospective, transversale et monocentrique dans le service de Pneumologie et Immuno-Allergologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Le recueil a été réalisé du 28/02/2022 au 6/06/2023.

3.1.1 Population de l'étude

Les patients concernés par cette étude devaient être âgés de 18 ans ou plus, et avoir présenté une réaction d'HS à un antibiotique de la famille des BL, répondant aux critères suivants :

- HSI (c'est-à-dire survenant dans les 6 heures suivant l'administration de la BL (3)), non sévère (définie comme une réaction de grade I selon la classification de Ring et Messmer, soit une urticaire, un exanthème et/ou un angioœdème) ;
- HSR de type EMP, urticaire retardée, survenant dans l'enfance (c'est-à-dire avant l'âge de 18 ans) sans signe de gravité (en excluant les réactions cutanées sévères).

Les patients présentant les caractéristiques suivantes n'étaient pas concernés par notre étude :

- Âge < 18 ans ;
- HSI sévère (c'est-à-dire de grade II, III et IV de la classification de Ring et Messmer) ;
- HSR sévère : PEAG, DRESS, NET, SJS ;
- Réaction d'HS à une molécule n'appartenant pas à la famille des BL.

3.1.2 Procédure

Le bilan allergologique des HS médicamenteuses aux BL réalisé dans cette étude respectait les recommandations internationales de sécurité. Ce bilan était organisé en hôpital de jour, au sein du service de Pneumologie et Immuno-allergologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, à proximité d'un service de Réanimation, par une équipe entraînée et spécialisée en Allergologie (27). Le bilan comportait deux hospitalisations de jour pour le patient.

3.1.2.1 Interrogatoire

Lors de la première journée d'hospitalisation de jour, un interrogatoire minutieux du patient, détaillant ses antécédents, ses traitements, et l'histoire de la maladie, était réalisé. Cet interrogatoire permettait de déterminer si le patient correspondait aux critères de notre étude.

Un examen clinique, à la recherche notamment de contre-indication à la réalisation de notre bilan allergologique (asthme non contrôlé, pathologie active infectieuse, urticaire) était mené par un médecin du service.

Le patient devait avoir interrompu son traitement antihistaminique dans les 7 jours précédant le bilan, ainsi que son traitement par bêta-bloquant lorsque cela était possible et sur avis médical dans les 48 heures précédant le bilan.

3.1.2.2 Tests cutanés (TC)

Dans notre étude, lors de la première hospitalisation de jour, des TC pour les BL étaient réalisés selon les concentrations proposées par l'EAACI (3). Le patient bénéficiait donc de la réalisation de prick-tests et en cas de négativité d'IDR. Un prick-test était considéré positif lorsque le diamètre de la papule était au moins de 3

millimètres (mm) en comparaison au témoin négatif et avec présence d'un érythème, à la lecture des 20 minutes. Une IDR était considérée positive si le diamètre de la papule à la lecture des 20 minutes était supérieur ou égal au diamètre de la papule initiale + 3 millimètres (mm), avec présence d'un érythème périphérique (29,32) .

Le choix des molécules à tester se portait sur la BL incriminée lorsqu'elle était connue par le patient, ainsi que sur au moins une alternative thérapeutique parmi les autres BL. Lorsque la BL incriminée était une pénicilline sans précision, nous réalisions des tests cutanés au minimum l'Amoxicilline, l'Amoxicilline/Acide clavulanique (Amox/Ac Clav) et la Ceftriaxone.

Une surveillance des constantes hémodynamiques, comprenant une mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la saturation en oxygène, était réalisée avant le début des tests cutanés, après le prick-test et après les IDR. Ces TC étaient réalisés et lus par des infirmières diplômées d'état, entraînées et spécialisées en Allergologie.

A l'issue de la réalisation des tests cutanés, on réalisait le jour même la première étape du test de provocation.

3.1.2.3 Test de provocation (TP)

Ce TP est le gold standard pour infirmer ou confirmer la présence d'une allergie ou autre manifestation d'HS. Celui-ci était réalisé au décours des TC si et seulement si ces derniers étaient négatifs. Le TP était réalisé par voie orale dès que cela était possible. Pour les BL non disponibles par voie orale, la réintroduction était réalisée par voie intra-veineuse ou intra-musculaire. Le consentement du patient était recueilli avant la réalisation du TP. Une voie veineuse périphérique était posée et chaque prise de dose était encadrée d'une surveillance médicale.

La molécule réintroduite était choisie selon les critères suivants :

- Réintroduction de la molécule incriminée lorsque celle-ci était connue
- Réintroduction de l'Amox/Ac Clav si la molécule incriminée était une pénicilline non connue
- Réintroduction d'une alternative en cas de test cutané positif à la molécule incriminée

La réintroduction était réalisée selon le schéma suivant :

- Administration d'un placebo :
 - sous forme de gélule si le test de réintroduction était réalisé par voie orale,
 - sous forme de solution de sérum salé isotonique si la réintroduction était réalisée par voie intra-veineuse.
- Suivie 20 minutes plus tard, d'une réintroduction de 10% de la dose cible (DC) de la BL choisie.

Une surveillance clinique et des paramètres hémodynamiques était réalisée ensuite toutes les 15 minutes, pendant une durée totale de deux heures (52).

La DC d'un médicament a été définie comme la dose maximale d'une prise unique. Cette définition permet une approche plus représentative de la réalité, tout en étant le moins toxique pour le patient (53). L'ensemble des DC est résumé dans le tableau 1. Chaque dose était préparée par le préparatoire de la pharmacie hospitalière du CHU de Lille.

A la fin de cette première hospitalisation de jour, en l'absence de survenue de réaction d'HSI et d'HSR, une deuxième hospitalisation de jour était programmée pour

poursuivre la réintroduction de la molécule à dose croissante. Le délai entre les deux journées d'hospitalisation de jour était de minimum 7 jours. Ce délai permettait, d'une part de s'assurer de l'absence d'une réaction retardée, et d'autre part dans le cas des HSI de l'absence d'une perte de sensibilisation initiale. Des études ont démontré que jusqu'à 30% des patients présentant une HS aux BL peuvent perdre de la sensibilité et avoir des tests cutanés négatifs dans l'année suivant la réaction et jusqu'à 60% dans les 5 ans suivant la réaction (31,54).

Cette deuxième hospitalisation de jour consistait en la réalisation de la deuxième partie du TP. Elle se déroulait de la manière suivante, selon les mêmes modalités de la première hospitalisation de jour :

- Administration placebo
- Suivie 20 minutes plus tard d'une réintroduction de 50% de la DC de la BL précédemment réintroduite.
- Puis, en l'absence de réaction d'HS, 100% de la DC était administrée, suivie d'une surveillance de 2 heures.

Si le bilan n'objectivait aucune manifestation d'HS immédiate ou retardée, le patient était considéré non allergique à la molécule incriminée. Si une réaction d'HS évocatrice d'allergie survenait au cours de notre bilan, l'allergie était confirmée à la molécule réintroduite.

Tableau 1 : doses cibles et doses cumulées utilisées lors des TP				
	Dénomination commune internationale (DCI)	Dose cible (DC)	Dose cumulée sur les 2 jours	
Pénicillines	Amoxicilline	1 gramme (g)	1600 mg	
	Amox/Ac Clav	1 g	1600 mg	
	Ampicilline/Sulbactam	2 g	3200 mg	
	Pipéracilline	3 g	4800 mg	
	Pénicilline G (Benzylpénicilline)	3 000 000 UI	4 800 000 UI	
	Pénicilline V (Oracilline)	2 000 000 UI	3 200 000 UI	
	Oxacilline	2 g	3200 mg	
Céphalosporines	C1G	Cefadroxil	1 g	1600 mg
		Cefaclor	250 mg	400 mg
		Céfalexine	1 g	1600 mg
		Céfazoline	1 g	1600 mg
	C2G	Céfoxitine	1 g	1600 mg
		Céfuroxime	500 mg	800 mg
	C3G	Céfixime	200 mg	320 mg
		Cefpodoxime	100 mg	160 mg
		Ceftriaxone	1 g	1600 mg
		Cefotaxime	1 g	1600 mg
		Ceftazidime	1 g	1600 mg
	C4G	Céfépime	1 g	1600 mg
	Carbapénèmes	Ertapénème	1 g	1600 mg
Imipénème/Cilastatine		500 mg	800 mg	
Méropénème		1 g	1600 mg	
Monobactames	Aztréonam	1 g	1600 mg	

3.2 Données recueillies

Les données ont été recueillies de manière prospective à partir du dossier médical du patient et d'une fiche de recueil de données élaborée dans le cadre de cette étude.

Les données recueillies comprenaient :

- Les antécédents personnels du patient : atopie, urticaire chronique spontanée, mastocytose ;
- Les antécédents familiaux atopiques et d'allergie aux BL ;
- Les traitements du patient : antihistaminiques, corticoïdes, bêta-bloquants et trousse d'urgence avec stylo auto-injectable d'adrénaline ;
- Les caractéristiques liées à la molécule incriminée dans la réaction d'HS médicamenteuse : dénomination commune internationale (DCI), prise antérieure, voie d'administration ;
- Les caractéristiques liées aux délais de survenue de la réaction :
 - par rapport au 1^{er} jour du traitement (délai 1) ;
 - par rapport à la dernière prise médicamenteuse (délai 2) ;
 - délai entre la réaction et la réalisation de notre bilan allergologique (délai 3).
- Les caractéristiques liées aux manifestations cliniques présentées par le patient :
 - Cutanéomuqueuses : urticaire localisées / généralisée, exanthème localisé / généralisé, angioœdème des paupières / lèvres / langue /pharynx ;
 - Respiratoires : dyspnée, dysphonie, toux, wheezing, rhinite ;
 - Digestives : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales ;
 - Cardiovasculaires : hypotension artérielle, tachycardie.

- le grade de la réaction d'HSI initiale présentée par le patient selon la classification de Ring et Messmer ;
- La réalisation d'un dosage de la tryptase ;
- La prise en charge médicale de la réaction d'HS avec : les traitements entrepris au décours de la réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, la nécessité d'une hospitalisation ;
- La reprise d'une bêtalactamines au décours ;
- Les résultats du bilan allergologique : TC, TP ;
- Et en cas de réaction au cours du TP, le traitement entrepris.

3.3 Éthique

Les patients sont informés sur leur courrier d'hospitalisation de la possibilité d'utiliser les données de façon non nominative à des fins de recherche médicale et des modalités d'opposition à cette réutilisation. Le traitement des données informatiques a été déclaré auprès de la CNIL et GHT Lille Métropole Flandre intérieure sous la référence DEC23-073.

3.4 Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile (IQ). Le niveau de significativité a été fixée à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics (Version 26).

4 RESULTATS :

4.1 Description de la population

La population totale incluait 100 patients. Les principales données démographiques et anamnestiques sont résumées dans les tableaux 2 et 3.

4.1.1 Caractéristiques démographiques

Sur les 100 patients concernés par notre étude, l'âge moyen était de 41,4 ans, avec un écart-type de $\pm 16,42$ ans. La majorité de la population était de sexe féminin (65%). Seulement 2% des patients présentaient un tabagisme actif.

4.1.1.1 Antécédents personnels

Un antécédent personnel d'atopie était présent chez la moitié des patients (51%) : 15 patients (15,0%) ont signalé des antécédents de dermatite atopique, 20 patients (20,0%) d'asthme allergique, 30 patients (30,0%) de rhinite allergique et 8 patients (8,0%) de conjonctivite allergique. Deux patients déclaraient des allergies alimentaires. Il n'y avait pas dans notre étude de patients avec un antécédent de mastocytose. Un antécédent d'urticaire chronique était retrouvé chez 5% des patients.

4.1.1.2 Antécédents familiaux

Un antécédent familial de suspicion d'allergie aux BL étaient présents chez 4% des patients. Seulement 9% des patients déclaraient un antécédent familial d'atopie (2% de dermatite atopique, 6% d'asthme allergiques et de rhinite allergique et 3% de conjonctivite allergique).

4.1.1.3 Traitements au long cours

Les traitements des patients sont résumés dans le tableau 2. Un traitement par bêta-bloquant était prescrit chez 3% des patients et un antihistaminique au long cours chez 21% des patients. Un seul patient de l'étude avait une trousse d'urgence contenant un stylo auto-injectable d'adrénaline, prescrite dans le cadre d'une allergie alimentaire.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée	
Caractéristiques	Population générale, n=100
Âge, années, médiane*	37 (27 ; 52)
Age, années, moyenne#	41,40 (16,42)
Femme, n (%)	65 (65)
Tabagisme, n (%)	
-Non-fumeur	87 (87,0)
-Actif	2 (2,0)
-Sevré	11 (11,0)
Antécédents personnels, n (%) :	51 (51,0)
-Allergie alimentaire	2 (2,0)
-Dermatite atopique	15 (15,0)
-Asthme allergique	20 (20,0)
-Rhinite allergique	30 (30,0)
-Conjonctivite allergique	8 (8,0)
-Mastocytose	0 (0,0)
-Urticaire chronique	5 (5,0)
Antécédents familiaux atopiques au 1^{er} degré, n (%) :	9 (9,0)
-Allergie alimentaire	0 (0,0)
-Dermatite atopique	2 (2,0)
-Asthme allergique	6 (6,0)
-Rhinite allergique	6 (6,0)
-Conjonctivite allergique	3 (3,0)
Antécédents familiaux d'allergie aux BL, n (%) :	4 (4,0)
Traitements antihistaminiques, n (%)	
-Per os	21 (21,0)
-Nasal	7 (7,0)
-Ophtalmique	2 (2,0)
Traitements corticoïdes, n (%)	
-Oral	1 (1,0)
-Nasal	11 (11,0)
-Inhalé	8 (8,0)
-Cutané	4 (4,0)
Trousse d'urgence avec adrénaline, n (%)	1 (1,0)
Bétabloquant, n (%)	3 (3,0)

*Résultats exprimés en médiane (Q1 ; Q3). #Résultats exprimés en moyenne (écart-type)

4.2 Caractéristiques anamnestiques de la réaction d'HS aux BL des patients de l'étude

4.2.1 Molécule incriminée

Les Pénicillines étaient incriminées dans 97% des réactions d'HS, alors que les Céphalosporines l'étaient dans 3% des cas. Le nom précis de la Pénicilline n'était pas connu chez 39% des patients. Quand celui-ci était connu, les réactions d'HS concernaient l'Amoxicilline pour 34 patients, l'Amoxicilline/Acide Clavulanique (Am/Ac Clav) pour 23 patients et l'Ampicilline pour 1 patient. Parmi les 3 patients chez qui une Céphalosporine était incriminée, une Céphalosporine de 2^{ème} génération (Cefuroxime) était retrouvée dans 1 cas, une Céphalosporine de 3^{ème} génération (Cefpodoxime) dans 1 cas et enfin dans 1 cas la génération de la Céphalosporine n'était pas précisée. Dans la majorité des cas (92%) la molécule avait été administrée par voie orale. Enfin plus de la moitié des patients (58%) ne savaient pas dire s'ils avaient déjà bénéficié d'un traitement par la BL incriminée.

Tableau 3 : Caractéristiques anamnestiques de la réaction d'hypersensibilité n :100 (100)	
DCI molécule incriminée : n (%)	
-Pénicilline sans précision	39 (39,0)
-Amoxicilline	34 (34,0)
-Amox/Ac Clav	23 (23,0)
-Ampicilline	1 (1,0)
-Céphalosporine sans précision	1 (1,0)
-Céphalosporine de 2 ^{ème} génération (C2G)	1 (1,0)
-Céphalosporine de 3 ^{ème} génération (C3G)	1 (1,0)
Prise antérieure de la molécule : n (%)	
-Oui	40 (40,0)
-Non	2 (2,0)
-Ne sait pas	58 (58,0)
Voie d'administration de la molécule : n (%)	
-Orale	93 (93,0)
-Intra veineuse	2 (2,0)
-Intra musculaire	0 (0,0)
-Ne sait pas	5 (5,0)
Délai d'apparition de la réaction HS :	
-délai 1 : par rapport au 1^{er} jour de traitement (n=39) :	
- jours, médiane*	1 (1 ; 2)
- jours, moyenne#	1,82 (1,848)
-délai 2 : par rapport à la dernière prise du traitement (n=35) :	
- HSI , n (%)	32 (32%)
- < 1 heures, n (%)	20 (20,0)
- ≥ 1 heure et ≤ 6 heures, n (%)	12 (12,0)
- HSR , > 6 heures, n (%)	3 (3,0)
Délai 3 : entre la survenue de la réaction HS et le bilan (n=98) :	
- < 5 ans	12 (12,0)
- ≥ 5 ans	86 (86,0)

*Résultats exprimés en médiane (Q1 ; Q3). #Résultats exprimés en moyenne (écart-type)

4.2.2 Caractéristiques de la réaction d'HS

La chronologie de la réaction d'HS aux BL a été étudiée en fonction de différents délais.

Délai d'apparition de la réaction d'HS

- Par rapport au 1^{er} jour de traitement par BL (délai 1)

Sur les 100 patients de l'étude, seuls 39 (39,0%) connaissaient précisément le nombre de jour existant entre le début de leur traitement par BL et l'apparition de leur réaction d'HS. Parmi ces 39 patients, le délai moyen de survenue de la réaction d'HS était de 1,82 jours ($\sigma=1,848$). Le délai le plus court recensé dans notre étude était de 1 jour, alors que le délai le plus long était de 10 jours après le début du traitement.

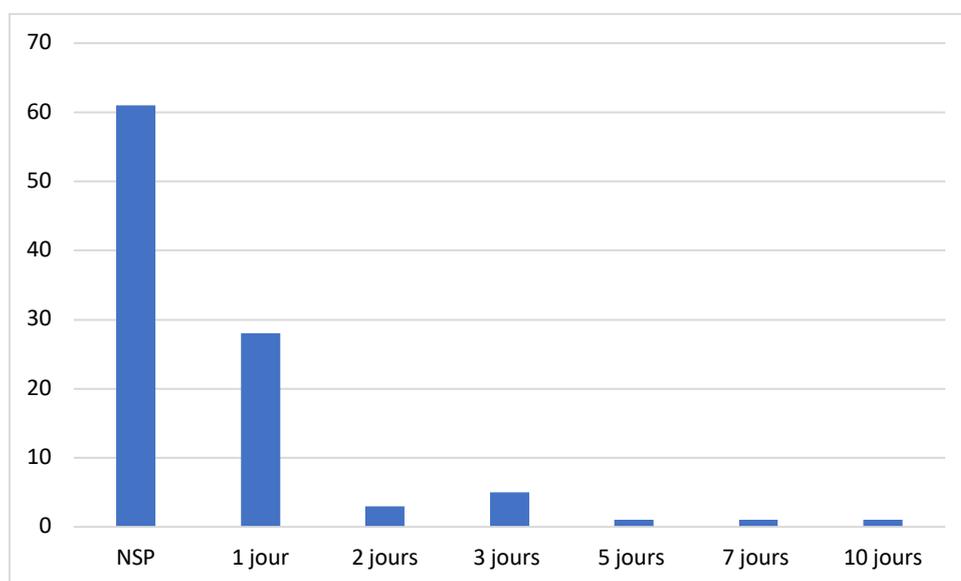


Figure 1 : délai d'apparition de la réaction d'HS par rapport au 1^{er} jour de traitement par BL.

- Par rapport à la dernière prise du traitement (délai 2)

Parmi les 100 patients concernés par notre étude, seulement 35 patients (35,0%) connaissaient le délai en heures entre la dernière prise de leur traitement et la survenue de la réaction d'HS.

Parmi ces patients, 32 ont présenté une HSI (c'est à dire dans les 6 heures suivant la dernière prise), dont 20 patients dans l'heure suivant la prise des BL, et 12 entre 1 et 6 heures après la prise de BL ; et 3 (8,57%) patients ont eu une réaction d'HS plus de 6 heures après la dernière prise. Au total, nous avons considéré que 32 patients

avaient présenté une HSI, 3 une HSR, et 65 patients une réaction dont le délai était inconnu (figure 3).

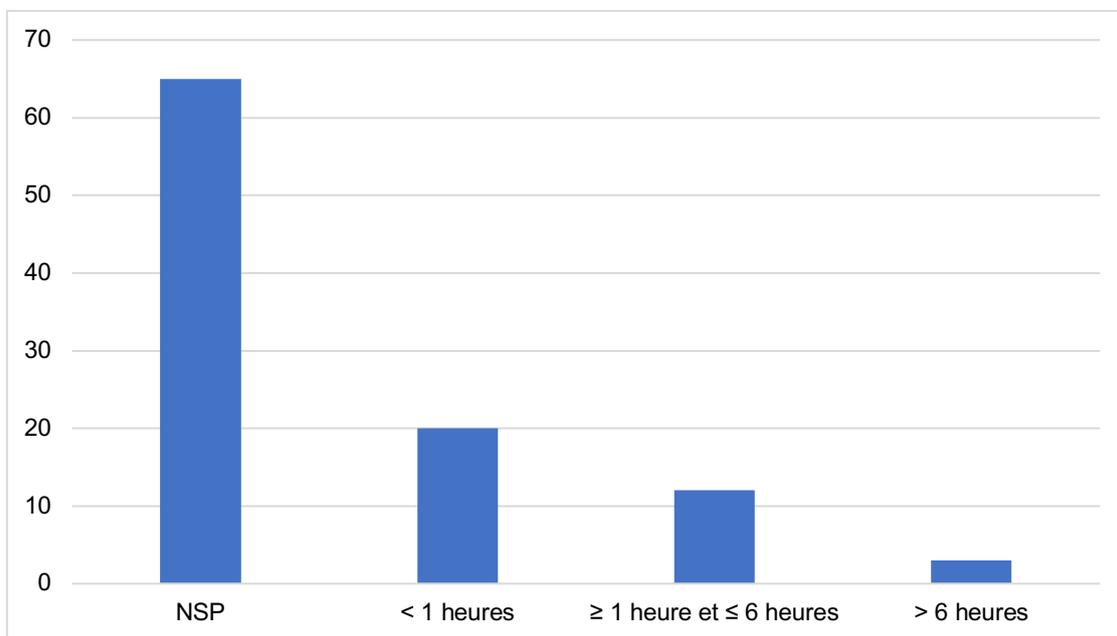


Figure 2 : Délai d'apparition de la réaction d'HS par rapport à la dernière prise du traitement.

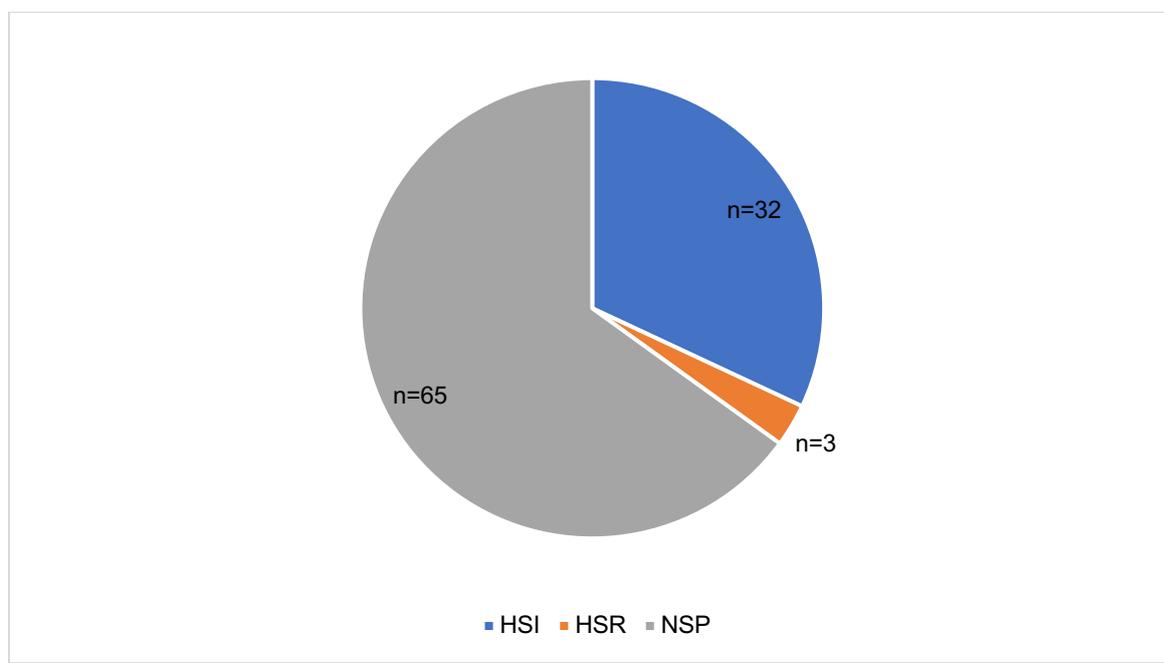


Figure 3 : classification des réactions d'hypersensibilités

Age de survenue de la réaction :

Parmi les 32 patients ayant présenté une HSI, celle-ci a eu lieu dans l'enfance (c'est-à-dire avant l'âge de 18 ans) pour 18 d'entre eux. Pour les 3 patients ayant présenté une HSR, celles-ci ont toutes eu lieu dans l'enfance. Pour les 65 patients ne connaissant pas le délai d'apparition des symptômes, 40 ne connaissaient pas leur âge au moment de la réaction.

Délai entre la survenue de la réaction d'HS et la réalisation du bilan allergologique en Hôpital de jour (délai 3) :

Parmi les patients inclus, 86 (86,0%) avaient présenté une réaction d'HS aux BL 5 ans ou plus avant la réalisation du bilan allergologique. Chez 12 (12,0%) patients, la réaction d'HS était survenue dans les 5 ans précédant le bilan allergologique. Ce délai n'était pas précisé pour 2 patients.

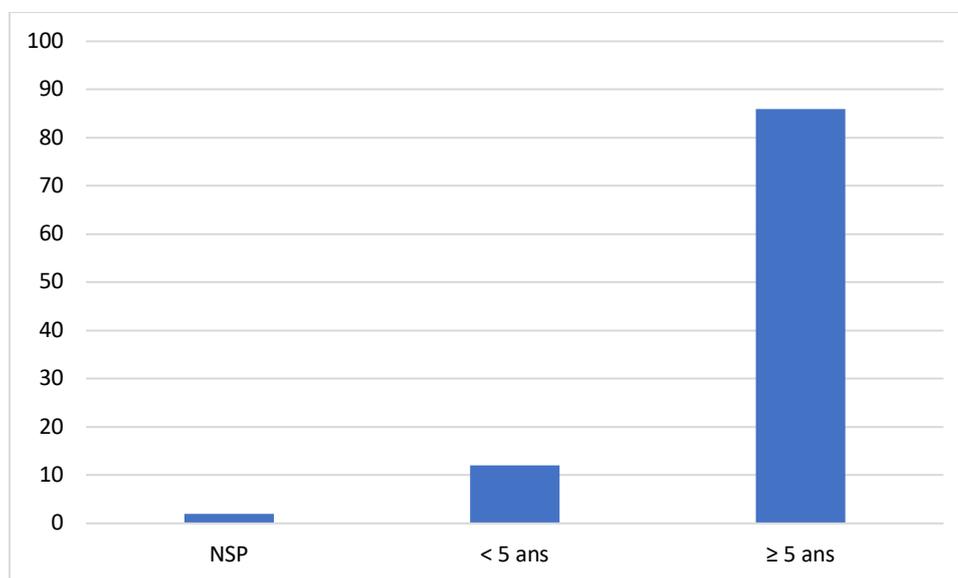


Figure 4 : délai entre la survenue de la réaction d'HS et la réalisation du bilan allergologique.

Les symptômes présentés par les patients de l'étude lors de la leur réaction d'HS sont résumés dans le tableau 3.

Les principaux symptômes présentés étaient cutanés. En effet, 15 patients ont rapporté une urticaire localisée, 36 une urticaire généralisée, 7 un exanthème localisé et 3 un exanthème généralisé. Concernant la survenue d'angioœdème, 15 patients ont signalé un angioœdème des paupières, 14 un angioœdème labial et 3 un angioœdème de la langue.

Aucun patient n'a déclaré avoir présenté de symptômes respiratoires (dyspnée, toux, wheezing, dysphonie, rhinite). Un seul patient a déclaré avoir eu des diarrhées lors de la prise d'une pénicilline.

Tableau 4 : symptômes décrits lors de la réaction d'hypersensibilité			
Symptômes	Présence n (%)	Absence n (%)	Ne sait pas n (%)
Signes cutanéomuqueux :			
-Urticaire localisée	15 (15,0)	51 (51,0)	34 (34,0)
-Urticaire généralisée	36 (36,0)	30 (30,0)	34 (34,0)
-Exanthème localisé	7 (7,0)	58 (58,0)	35 (35,0)
-Exanthème généralisé	3 (3,0)	63 (63,0)	34 (34,0)
-AO paupières	15 (15,0)	67 (67,0)	18 (18,0)
-AO lèvres	14 (14,0)	68 (68,0)	18 (18,0)
-AO langue	3 (3,0)	79 (79,0)	18 (18,0)
-AO pharyngé	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
Signes respiratoires :			
-Dyspnée	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
-Dysphonie	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
-Toux	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
-Sifflements	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
-Rhinite	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
Signes digestifs :			
-Diarrhées	1 (1,0)	84 (84,0)	15 (15,0)
-Vomissements	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
-Douleur abdominale	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
Signes cardiovasculaires :			
-Tachycardie	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)
-Hypotension artérielle	0 (0,0)	85 (85,0)	15 (15,0)

4.2.3 Prise en charge de la réaction d'HS initiale

Lieux de prise en charge :

La prise en charge a eu lieu pour 91 patients (91%) en extra hospitalier. Parmi ceux pris en charge en milieu hospitalier, 6 patients (85,71%) ont été pris en charge aux urgences, 1 (14,29%) aux soins intensifs pour la prise en charge d'une urticaire généralisée au décours d'une chirurgie pour appendicectomie ;et aucun en réanimation. Deux (2,0%) patients de l'étude n'avaient pas d'information sur le lieu de leur prise en charge.

Traitements administrés :

Sur les 100 patients de l'étude, 9 (9,0%) ont reçu un traitement antihistaminique lors de leur prise en charge initiale, 7 (7,0%) un traitement par corticoïdes systémiques et 1 (1,0%) patient a déclaré avoir reçu de l'adrénaline.

Bilan biologique réalisé : aucun dosage de la tryptasémie critique ni basale n'a été réalisé.

Tableau 5 : Prise en charge de la réaction d'hypersensibilité			
	Oui n (%)	Non n (%)	Ne sait pas n (%)
Traitements :			
-Anti histaminiques	9 (9,0)	46 (46,0)	45 (45,0)
-Corticoïdes systémiques	7 (7,0)	46 (46,0)	47 (47,0)
-Adrénaline	1 (1,0)	78 (78,0)	21 (21,0)
Structures de PEC :			
-Extra hospitalier	91 (91,0)	7 (7,0)	2 (2,0)
-Urgences	6 (6,0)	92 (92,0)	2 (2,0)
-Soins intensifs	1 (1,0)	97 (97,0)	2 (2,0)
-Réanimation	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)
Bilan biologique : n (%)			
-Tryptasémie critique	0 (0,0)	100 (100,0)	0 (0,0)
-Tryptasémie basale	0 (0,0)	100 (100,0)	0 (0,0)

4.2.4 Devenir après la survenue de la réaction d'HS aux BL

Seulement 9 patients ont repris un antibiotique de la classe des BL au décours de la réaction initiale, bien tolérée chez 8 d'entre eux. La molécule réintroduite était une Céphalosporine de 3^{ème} génération (Ceftriaxone) pour 6 patients, une pénicilline dont le nom précis n'était pas connu pour 1 patient et une BL sans précision pour 1 patient. Tous les patients ayant bénéficié d'un nouveau traitement par Céphalosporine avait présenté une réaction initiale à une Pénicilline. Un patient avait de nouveau présenté un exanthème localisé lors de la reprise d'une Pénicilline. Le dernier patient réexposé à une Pénicilline ne savait pas s'il avait de nouveau présenté une manifestation d'HS.

4.3 Bilan allergologique

4.3.1 Tests cutanés

Des TC de type prick-test puis des IDR aux dilutions 10^{-2} , 10^{-1} et pure ont été réalisés dans le cadre de notre bilan allergologique pour l'Amoxicilline, l'Amox/Ac Clav, l'Ampicilline, la Cefalexine, la Céfuroxime, la Ceftriaxone, la Cefixime, la Cefpodoxime et l'Aztréonam. Les molécules testées sont résumées dans le tableau 7. L'ensemble des TC réalisés étaient négatifs en lecture immédiate.

Tableau 6 : Molécules testées lors des tests cutanés (prick et IDR 10-2 à pure), n=100 (100%)		
	Réalisé	Non réalisé
Pénicillines, n (%)		
-Amoxicilline	99 (99,0)	1 (1,0)
-Amox/Ac clav	96 (96,0)	4 (4,0)
-Ampicilline	1 (1,0)	99 (99,0)
-Benzylpénicilline	0 (0,0)	100 (100,0)
Céphalosporines, n (%)		
-Céfazoline	0 (0,0)	100 (100,0)
-Cefalexine	1 (1,0)	99 (99,0)
-Cefuroxime	1 (1,0)	99 (99,0)
-Ceftriaxone	95 (95,0)	5 (5,0)
-Cefixime	2 (2,0)	98 (98,0)
-Cefepime	0 (0,0)	100 (100,0)
-Cefpodoxime	1 (1,0)	99 (99,0)
Carbapénèmes :		
-Meropénème	0 (0,0)	100 (100,0)
Monobactames :		
-Aztreonam	1 (1,0)	99 (99,0)

4.3.2 Test de provocation

4.3.2.1 Choix de la molécule réintroduite : DCI

Dans 97% des cas, une Pénicilline a été réintroduite, et plus précisément de l'Amoxicilline chez 34 patients et de l'Amox/Ac clav chez 63 patients. Dans les 3 (3,0%) cas restants, une Céphalosporine a été réintroduite, dont 1 Cefuroxime, 1 Cefixime et 1 Cefpodoxime.

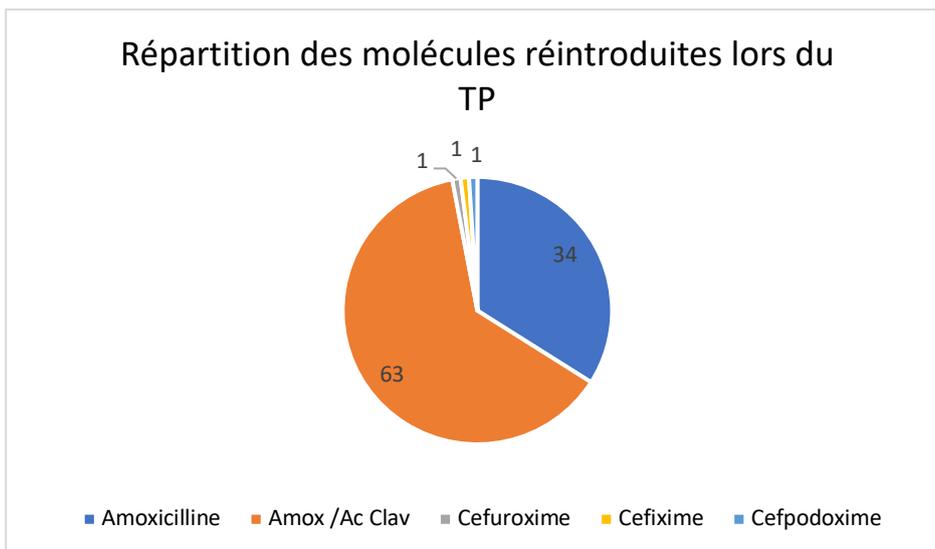


Figure 5 : Répartition des molécules réintroduites lors du TP

4.3.2.2 Résultats du TP aux BL

Parmi les 100 patients de l'étude ayant réalisé un TP aux BL, 3 patients ont réagi à l'issu de ce TP. Parmi les patients ayant eu un TP positif, 1 patient a présenté une réaction d'HSI classée comme grade I selon Ring et Messmer, 1 patient a présenté une réaction d'HS non classée, à type de prurit sans réaction cutanée et nausées et 1 un EMP de manière retardée.

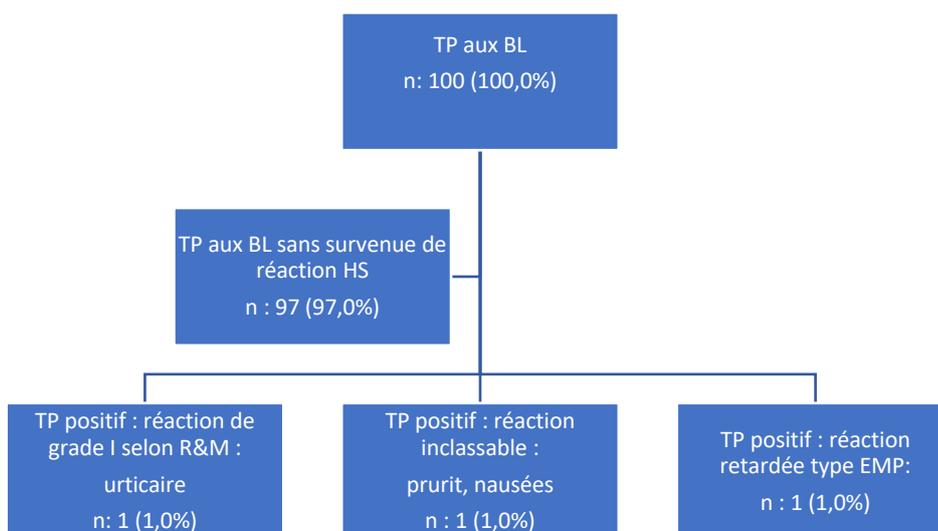


Figure 6 : résultats du TP aux BL.

Abréviations : BL : bêtalactamines, TP : Test de provocation, HS : Hypersensibilité, EMP : Exanthème maculopapuleux, R&M : Ring et Messmer.

4.4 Étude des patients ayant réagi au TP

Parmi les 3 patients ayant réagi, 2 (66,67%) étaient des femmes. La moyenne d'âge était de 34,33 ans.

4.4.1 Caractéristiques de la réaction initiale

Le bilan allergologique avait été réalisé pour 2 patients devant une réaction d'HS sans précision à l'Amoxicilline (patient 1) et à une pénicilline (patient 2) dans l'enfance. Le 3^{ème} patient (patient 3) avait présenté une HSI de grade I avec survenue dans les 20 minutes d'une urticaire généralisée sans atteinte systémique à l'Amoxicilline il y a moins de 5 ans (Tableau 7).

4.4.2 Caractéristiques de la réaction au cours du TP

4.4.2.1 Caractéristiques de la réaction

Pour les 3 patients, la molécule réintroduite était l'Amoxicilline. Le patient 1 a présenté un prurit palmaire isolé sans éruption cutanée et nausées à 2 h du J1 du TP. Il n'y a pas eu de modification hémodynamique associée. Le patient 2 a présenté un EMP sans critère de gravité, 10 jours après la fin de la réalisation de notre TP. Il n'avait présenté aucune réaction cutanée entre les 2 jours du TP, et les IDR sont restées négatives Enfin le patient 3, a présenté une urticaire localisée du cou à 45 minutes de la 1^{ère} dose du TPO (soit 100mg), traitée par antihistaminique.

Tableau 7 : caractéristiques des patients ayant réagi au cours du TP						
N° patient	Réaction d'HS initiale			Réaction d'HS au cours du TP		
	Molécule	Délai de survenue	Manifestations	Molécule	Délai de survenue	Manifestations
1	Amoxicilline	NSP, dans l'enfance	NSP	Amoxicilline	2 heures	Prurit, pas de lésion cutanée, nausée
2	Pénicilline, sans précision	NSP, dans l'enfance	NSP	Amoxicilline	10 jours	EMP
3	Amoxicilline	20 minutes	Urticaire	Amoxicilline	45 minutes	Urticaire localisée

4.4.2.2 Dose réactogène

Les patients n°1 et 3 ont réagi à la première dose du TPO soit 100mg d'Amoxicilline respectivement à 2 heures et 45 minutes de la prise. La réaction à type d'EMP est survenue 10 jours après la réalisation du J2 du TP, soit une dose cumulée sur un jour de 1500 mg. Le patient n'avait pas présenté de réaction HSI, ni d'HSR entre les 2 hospitalisations de jour. Les 3 patients ont été considérés allergiques à l'Amoxicilline et seront reconvoqués à la recherche d'alternative.

4.5 Performances diagnostiques des tests cutanés :

4.5.1 Pour les réactions d'HS en général

La VPN des TC aux BL pour prédire l'absence d'HS aux BL a été évaluée à 97%. La VPN a été évaluée chez 100 patients ayant bénéficié de notre nouveau protocole de TP en 3 fois aux BL. Parmi ces 100 patients dont les TC étaient négatifs, 3 ont réagi au cours du TP.

4.5.2 Performance des TC chez les patients ayant présenté une réaction HS immédiate

Parmi 32 patients ayant présenté une réaction HSI, soit dans les 6 heures suivant la prise d'une BL, 1 patient a réagi lors du TP. Les tests cutanés avaient été réalisés moins de 5 ans avant la réaction initiale et étaient négatifs. La VPN calculée est de 96,88%.

4.5.3 Résultats des TC chez les patients ayant présenté une réaction HS retardée

Parmi 3 patients ayant présenté une réaction HS retardée dans l'enfance, non sévère, à type d'urticaire et/ou EMP, aucun n'a réagi lors du TP. A noter qu'aucun des TC ne se sont positivés jusque 7 jours, soit entre les 2 hospitalisations.

4.5.4 Performance des TC chez les patients dont le délai de réaction n'est pas connu

Parmi les 65 patients dont le délai de la réaction d'HS initiale n'est pas précisé, 2 patients ont réagi lors du TP. La VPN en lecture immédiate est alors estimée à 96,92%. Aucun test cutané ne s'est positivé en lecture retardée.

4.5.5 Performance des TC chez les patients dont le délai entre la réaction d'HS et le bilan allergologique était \geq à 5 ans

Parmi les 86 patients dont la réaction d'HS initiale était survenue au moins plus de 5 ans avant la réalisation du bilan allergologique, dont les TC étaient négatifs, 2 ont réagi au cours du TP. La VPN calculée était de 97,67%.

4.5.6 Performance des TC chez les patients dont le délai entre la réaction d'HS et le bilan allergologique était < 5 ans.

Parmi les 12 patients dont la réaction d'HS initiale était survenue dans les 5 ans précédents le bilan allergologique, 1 patient, dont les TC étaient négatifs, a réagi. La VPN était calculée à 91,67%.

5 DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons évalué le profil de sécurité d'un protocole d'exploration des HS aux BL, dans une population de 100 patients, considérée à faible risque. Nous avons mis en évidence une VPN des TC aux BL pour prédire l'absence d'HS aux BL à 97%. Ainsi, 3 patients sur 100 de notre étude ont présenté une réaction d'HS lors de la réalisation du protocole de TP en 3 fois. Aucun des 3 patients ayant réagi lors du TP n'a présenté de réaction sévère. Leur réaction d'HS lors du TP était similaire à leur réaction initiale pour 2 d'entre eux.

5.1 Définition d'une population à faible risque

Les patients à faible risque ont été définis dans notre étude comme des patients :

- ayant présenté une réaction d'HSI à une BL (c'est-à dire dans les 6 heures suivant la dernière administration de la BL), non sévère, (définie comme une réaction de grade I selon Ring et Messmer, soit une urticaire, un exanthème et/ou un angioœdème).
- et, les patients majeurs ayant présenté une réaction d'HS retardée et/ou dont le délai n'est pas clairement précisé, non sévère de type urticaire / EMP, dans l'enfance.

Cette définition de population à faible risque est différente selon les auteurs. Une stratification du risque d'allergie aux BL selon la réaction d'HS initiale a également été proposée par le groupe d'expert de l'EAACI, dans laquelle l'urticaire immédiate est considérée à haut risque, alors que l'urticaire d'apparition retardée et l'EMP sont considérés à faible risque (3).

Devant cette difficulté à classer certains symptômes cutanés en faible risque ou non, plusieurs auteurs ont proposé des modèles de stratification. Sabato et al. (55) ont proposé le modèle d'urticaire « 1-1-1 ». Ce modèle met en évidence qu'une urticaire apparue dans l'heure suivant la première dose et ayant régressé dans la journée a été plus fréquemment signalée dans le groupe avec un bilan allergologique positif. Dans ce cas, il préconise alors la réalisation de TC avant la réalisation du TP, considérant cette urticaire comme un indicateur de forte probabilité de réaction d'HS lors du TP. Sont considérés à faible risque selon Bourke et al. (35), une réaction localisée à la peau, survenant plus d'une heure après la prise de la BL.

Nous avons considéré que les réactions survenues dans l'enfance, et notamment celles pour lesquelles nous n'avons aucune information comme non sévères. Siew et al. (56) ont quant à eux identifié des facteurs prédictifs de l'allergie aux BL de type I, tels que l'anaphylaxie, le fait de se souvenir du médicament responsable de la réaction index et un délai inférieur à 1 an entre le bilan allergologique et la réaction d'HS. Ainsi, ils ont mis en évidence que la VPN de l'ensemble de ces caractéristiques (absence d'anaphylaxie, absence de souvenir de la BL incriminée et une réaction survenant >1 an) était de 98,4% pour l'allergie de type I, ce qui est comparable à la VPN des TC aux BL dans l'ensemble de leur cohorte. Dans notre étude, aucun de nos patients n'avaient présenté de réaction anaphylactique et tous les patients ont présenté une réaction index supérieure à 1 an. De plus, 40 patients de notre étude ne se souvenaient pas précisément de la DCI incriminée. Ainsi, selon Siew et al., nos patients seraient à faible risque de réaction d'HS et auraient pu donc bénéficier directement d'un TP.

Trubiano et al.(57) ont proposé une règle de décision clinique sous l'acronyme PEN FAST (figure 7), validé par Piotin et al (58) pour stratifier le risque de réaction d'HS aux pénicillines. Ce score utilise 3 critères cliniques en cas de réaction d'HS aux

pénicillines : le temps écoulé depuis l'épisode d'HS aux pénicillines avec un cut off de 5 ans ou moins depuis la réaction ou délai non connu, le phénotype (présence d'une anaphylaxie/ œdème de Quincke/ réaction cutanée sévère) et le traitement nécessaire. La présence des deux premiers critères valant 2 points, le dernier 1 point. Ce score permet de stratifier les patients en très faible risque de survenue de réaction HS, faible risque, risque modéré et haut risque, avec respectivement 0,6%, 5%, 20% et 50% de risque de survenue de réaction d'HS. Plus globalement les patients ayant moins de 3 points au questionnaire étaient considérés à faible risque. Dans notre étude, 86% des patients (soit 86 patients) avaient présenté une réaction d'HS il y a plus de 5 ans, non sévère, les classant directement selon leur test en faible risque de réaction d'HS. Parmi ces 86 patients, 2 ont présenté une réaction non sévère (nausées/ prurit et EMP) lors de notre TP.

PEN	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes, proceed with assessment
F	Five years or less since reaction ^a	<input type="checkbox"/> 2 points
A	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
S	OR Severe cutaneous adverse reaction ^b	
T	Treatment required for reaction ^a	<input type="checkbox"/> 1 point
		<input type="checkbox"/> Total points
Interpretation		
Points		
<input type="checkbox"/> 0	Very low risk of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
<input type="checkbox"/> 1-2	Low risk of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
<input type="checkbox"/> 3	Moderate risk of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
<input type="checkbox"/> 4-5	High risk of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

PEN-FAST Penicillin Allergy Clinical Decision Rule

The PEN-FAST clinical decision rule for patients reporting a penicillin allergy uses 3 clinical criteria of time from penicillin allergy episode, phenotype, and treatment required. A total score is calculated using PEN-FAST score in the upper panel, and interpretation for risk strategy is provided in the lower panel.

^aIncludes unknown.

^bForms of severe delayed reactions include potential Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalized exanthematous pustulosis. Patients with a severe delayed rash with mucosal involvement should be considered to have a severe cutaneous adverse reaction. Acute interstitial nephritis, drug induced liver injury, serum sickness and isolated drug fever were excluded phenotypes from the derivation and validation cohorts.

Figure 7 : score PEN FAST(57)

Chiriac et al. ont considéré les réactions anciennes survenant dans l'enfance comme à faible risque de réaction allergique (OR=0.49; IC 95% [0.37-0.65]; p<0.001) (48). Cependant, selon eux, aucun modèle prédictif n'identifiait de manière fiable l'allergie aux BL dans leur population. L'implication d'un allergologue dans ce bilan demeurait indispensable.

Enfin, des auteurs déclaraient avoir identifié des facteurs de risque d'être étiqueté allergique aux BL. En effet, selon Sousa et al. (59), la fréquence des allergies médicamenteuses rapportées serait plus élevée chez les femmes (11,4%) que chez les hommes (7,2%), chez les adultes (10%) que chez les enfants (5,5%), chez les patients hospitalisés (15,9%) que les patients en ambulatoire (11,4%) et chez les patients européens. Dans notre étude, la proportion de femmes était également plus importante (65%), les autres facteurs n'ont pas été étudiés.

5.2 Réaction d'HS

La distinction entre les réactions d'HS immédiates et retardées est basée sur la chronologie et l'anamnèse décrite par les patients. Le caractère immédiat est principalement défini selon le délai d'apparition des symptômes après la dernière dose administrée (3). Nous avons choisi la limite de 6 heures pour distinguer les HSI des HSR, comme le suggère le groupe d'expert de l'EAACI (3). Cependant, d'autres auteurs retiennent le délai de 1 heure pour distinguer ces deux types de réaction (9,35). Le groupe d'expert de l'EAACI a également montré que le classement de ces réactions d'HS immédiates/retardées basé sur la chronologie seule était incomplet. Ainsi, ils se sont aidés de l'approche clinique, permettant notamment de classer les réactions d'HS se situant entre 1 et 6 heures de type urticaire, en réaction d'HS immédiate (3). Une zone grise persiste toujours entre le délai de 1 et 6 heures pour

distinguer une HSI et une HSR. Celle-ci peut donc rendre difficile la classification de la réaction. Il est également important de tenir compte de la chronologie mais aussi de la clinique pour les distinguer. Cependant l'anamnèse est parfois difficile à obtenir au vu de la date de la réaction parfois ancienne, et la difficulté pour les patients de décrire leurs lésions cutanées (60,61). Enfin, 2 patients de notre étude déclaraient ne pas avoir pris la BL impliquée avant leur réaction d'HS initiale. Or, il doit y avoir au moins une exposition à la BL avant la réaction initiale. Toutefois, une sensibilisation précédente peut passer inaperçue ou être due à une réactivité croisée (62). Pour ces raisons, nous ne pouvions pas exclure de manière certaine la survenue d'une réaction d'HS chez ces patients.

5.3 Tests cutanés

5.3.1 Modalités de réalisation

Les guidelines du groupe d'intérêt des allergies médicamenteuses de l'EAACI (32,63,64) suggèrent de réaliser d'abord des TC puis un TP si les TC sont négatifs et en l'absence de contre-indication à sa réalisation. Pour leur réalisation, nous avons utilisé les concentrations proposées par l'EAACI pour l'exploration des HS aux BL (Annexe 2), (3).

Les TC ont été réalisés de manière identique pour tous nos patients. Ils comportaient des prick-test non dilués, suivi de la réalisation d'IDR de la dilution 10^{-2} à pure. Il est recommandé de commencer à une dilution 10^{-3} de la concentration maximale non irritante lors de la réalisation des IDR en cas d'évaluation des sujets qui ont présenté des réactions anaphylactiques (9). Notre étude concernait uniquement des réactions non sévères, nous avons donc fait le choix de commencer nos IDR à la dilution 10^{-2} . Nous n'avons pas réalisé de patch tests dans notre étude, ni de lecture retardée des

IDR. Ceux-ci sont recommandés dans l'exploration des HSR, et les IDR semblent être plus sensibles (65,66). Toutefois, certains auteurs comme Joerg et al. (67) ont montré que l'association des patch test et des IDR à lecture retardée augmentaient la sensibilité. En effet, sur 77 patients ayant bénéficié à la fois de patch test et d'IDR, les patch tests étaient positifs dans 2 cas supplémentaires.

En population pédiatrique, Caubet et al. ont montré que la réalisation d'une IDR à lecture retardée avait une faible valeur diagnostique chez les enfants ayant présenté une réaction d'HSR non sévère aux BL. Les IDR à lecture retardée étaient négatives chez les 96 patients étudiés, dont chez 14 patients ayant réagi lors du TP (68). Dans cette population, différente de celle étudiée, il est désormais admis de réaliser un TP sans TC au préalable, notamment en cas de réaction non sévère retardée à une BL.(69).

Chez l'adulte, Padial et al. ont évalué le rôle des TC et du TP aux BL dans le cas d'HSR non sévère (c'est-à-dire urticaire ou EMP). La sensibilité des TC semble être plus faible chez les patients ayant présenté une réaction d'HSR non sévère de type EMP aux BL, et le TP est alors nécessaire pour établir un diagnostic sûr.

Certaines équipes sont même allées plus loin en comparant deux stratégies dans une étude prospective, randomisée : un TP en 2 étapes (10% puis 100% de la DC) sans TC préalable (« TP direct ») *versus* « TC puis TP » dans une population définie à faible risque (c'est-à-dire âgé de 5 à 17 ans ayant présenté une réaction cutanée isolée il y a plus d'un an, ou âgé de plus de 18 ans ayant présenté une réaction cutanée isolée ou non connue il y a plus de 10 ans). Les TC étaient positifs chez 10 patients sur 70 (12,5%). Dans le groupe « TP direct », seulement 3 patients sur 79 (3,8%) ont réagi au cours du TP. Il n'y a pas eu de réaction sévère. Le « TP direct » a entraîné 8,7% d'évaluations positives en moins que dans le groupe « TC puis TP ». Les auteurs ont

montré l'efficacité et la bonne tolérance d'un TP direct en 2 étapes dans une population considéré à faible risque. A noter cependant que le TP a été réalisé avec une DC faible à 400mg (70). Dans une étude australienne, 56 patients hospitalisés ayant présenté une réaction immédiate ou retardée non sévère ont bénéficié d'un TP « direct ». Seulement 2 patients ont présenté une réaction cutanée modérée ne nécessitant pas de traitement. Cette prise en charge a permis notamment de réduire significativement la durée d'hospitalisation (900 jours *versus* 1276 jours dans le bras contrôle, $p < 0.05$). (71).

5.3.2 Performances des tests cutanés

Dans le cadre de notre étude, la VPN des TC pour les réactions d'HSI était de 96,88%. Les réactions d'HSR ne concernaient que 3 patients, et aucun des TC ne s'est positivé en lecture retardée jusqu'à J7. Pour les patients dont les réactions d'HS n'ont pas pu être classées en immédiat ou retardée devant l'absence de donnée sur les délais, la VPN des TC en lecture immédiate était alors estimée à 96,92%. Selon Iuliano et al. (72) la sensibilité et la VPN des TC (prick-test et IDR) aux pénicillines dans le cadre des réactions d'HSR non sévères étaient estimées à 84,2% et 91,9% respectivement. Quant à elle, la VPN des TC aux céphalosporines dans le cadre des réactions d'HSR a été calculée à 100%. En ce qui concerne les HSI, la sensibilité et la VPN des TC aux pénicillines étaient estimées à 90,7% et 96,3% respectivement. Dans l'étude de Bourke et al. la VPN des TC aux pénicillines, estimée pour les réactions d'HSI était également élevée, de 99,2% (35).

5.3.3 Perte de sensibilisation

La plupart des patients étiquetés allergiques ne le sont pas réellement. Cette étiquette erronée d'allergique aux BL existe pour diverses raisons (54) :

- la réaction HS initiale n'était pas allergique. Des diagnostics différentiels existent, tels que les intolérances digestives liées à l'Amox/Ac Clav, un exanthème viral notamment dans l'enfance.
- même si la réaction d'HS initiale était allergique, elle pourrait également ne pas se reproduire avec la ré-administration du traitement, faisant alors suggérer une possible guérison. L'allergie aux BL ne persisterait pas nécessairement toute la vie (73).

Par ailleurs, il a été montré que la sensibilisation IgE-médiée peut diminuer avec le temps : 80% des patients qui présentent des TC positifs à une Pénicilline et 60% à une Céphalosporine ne sont plus sensibilisés lors de la réalisation de nouveaux TC après une période de 5 ans (31,54). Il en est de même pour les réactions d'HS retardées non sévères (35). Selon Joerg et al. une diminution de la positivité des TC aux BL était constatée au cours du temps, passant de 47,8% entre 2 mois et 3 ans après la réaction d'HS initiale jusque 23,5% après plus de 3 ans (67). La sensibilité des TC et tests in vitro pour les réactions d'HS diminue au fil du temps, toutefois ces tests peuvent devenir de nouveau positifs après un nouveau contact avec les BL. Ainsi, Torres et al. recommandaient ainsi d'effectuer les tests cutanés et biologiques et de les refaire en cas de négativité 4 à 6 semaines après s'il existait une réaction d'HS initiale évocatrice d'allergie IgE médiée d'autant plus si elle était sévère, afin d'exclure toute nouvelle sensibilisation (9,74). Dans l'étude de Dona et al., 14,7 % des patients présentant une suspicion d'allergie aux pénicillines et un bilan allergologique initial négatif avaient des tests cutanés positifs 2 à 8 semaines après ce bilan initial. Ce taux de resensibilisation

s'était avéré d'autant plus élevé dans les réactions d'HSI que d'HSR (respectivement à 21,3% et 6,8%) et d'autant plus élevé dans les HSI sévères (75). Cette étude ne prenait en compte que des réactions d'HSR non sévère à type d'urticaire, angioœdème et EMP.

Dans notre population, 86% des patients avaient bénéficié du bilan allergologique plus de 5 ans après la réaction index, pouvant à l'origine d'une perte de sensibilisation. Au vu de ces données, le test de réintroduction sur 2 jours semble avoir sa place. En effet, le premier jour permet le nouveau contact avec la BL et une éventuelle réactivation de la mémoire immunitaire, et la seconde de s'assurer de la bonne tolérance de la BL sous surveillance médicale. Le délai entre nos deux HDJ était de 1 semaine, délai estimé comme suffisant pour permettre une resensibilisation (31).

5.4 Biologie

Nous n'avons pas inclus dans notre bilan d'HS les analyses biologiques telles que la recherche d'IgE spécifiques, le TAB dans les HSI ou le TTL dans les HSR. En effet ces analyses se sont pas indiquées initialement dans les bilans des réactions d'HS non graves selon les recommandations européennes (32,64). Elles peuvent être réalisées dans les cas d'anaphylaxie, avant la réalisation des TC dans le but de réduire le risque de réaction systémique aux TC ou pendant le TP. Mais ces tests biologiques ne sont pas accessibles pour toutes les BL et dans tous les centres d'Allergologie, ce qui limite leur utilisation.

Dans notre étude, aucun de nos 100 patients n'avait bénéficié d'un dosage de la tryptase lors de leur réaction d'HS initiale. Cela pourrait s'expliquer par le fait que nos patients n'ont pas présenté de réaction d'HS sévère, ce dosage étant plus fréquemment réalisé en cas d'anaphylaxie. Une étude britannique a recensé les cas

d'anaphylaxie rencontrés dans des services d'urgence et a étudié les patients ayant bénéficié d'un dosage de la tryptase critique. Sur 426 patients ayant présenté une réaction anaphylactique, 141 (33,1%) patients ont bénéficié d'un dosage de la tryptase sérique (76). Ces données nous confortent dans l'idée qu'il existe probablement également une connaissance incomplète de l'utilité de ce dosage, notamment à distance de la réaction d'HS lors de notre bilan allergologique. Une information du personnel d'urgence pourrait s'avérer utile.

5.5 Test de provocation

Le TP est le gold standard du diagnostic d'allergie (3). Celui-ci est nécessaire pour augmenter la sensibilité des TC à la pénicilline et porte la VPN à 100% ; car des faux négatifs aux TC existent (77). Concernant la réalisation du TP, les sociétés savantes ont posé des cadres, néanmoins les protocoles restent toujours très variables selon les centres (28,46).

5.5.1 Protocole du TP

Dans une étude récente, réalisée auprès de plusieurs centres européens, il a été mis en évidence une grande disparité des protocoles de réintroduction(78).La plupart des centres (84,6%) ont suivi les recommandations du groupe d'intérêt des allergies médicamenteuses de l'EAACI, c'est à dire la réalisation de TC avant le TP, dans les HSI et 70,8% des centres dans le cadre des HSR. La population étudiée concernait les enfants et les adultes. En revanche, il existe une hétérogénéité significative dans le protocole notamment dans le nombre d'étapes pour atteindre la dose cible et la durée du TP, d'une dose thérapeutique unique administrée en un jour à un traitement de plus de 7 jours.

Dans notre étude, selon les recommandations, le TP a été réalisé en milieu hospitalier.

5.5.2 Dose cible

A ce jour, il n'y a pas de DC clairement recommandée par l'EAACI et les disparités entre les centres sont importantes (19). Les experts ont proposé dans le cas d'HSI considérés à faible risque (c'est-à-dire urticaire localisée, prurit sans lésion cutanée, symptômes digestifs isolés) une DC définie comme une « dose unitaire maximale ». Ils ne se sont pas clairement positionnés dans le cas des HSR. Dans notre protocole, la DC a été définie comme la dose maximale d'une prise unique. Cette définition permet d'administrer en une seule fois une dose maximale unitaire et d'obtenir une dose cumulée au plus proche d'une dose thérapeutique journalière. (Tableau 8). Il est en effet admis dans un consensus international d'atteindre ou de s'approcher d'une dose thérapeutique journalière(28). Selon les centres et les recommandations de chaque pays, les doses cibles varient (tableau 8).

Tableau 8 : comparatif des doses cibles selon les recommandations, pour des patients à faible risque						
	Notre TP	EAACI (3)		BSACI (79)	Chiriak et al. (52)	Dona et al.(27)
Définition DC	Dose unitaire maximale	Dose unitaire maximale		Dose unitaire maximale	Dose thérapeutique journalière maximale	Dose maximale unitaire
Dose cumulée maximale sur une journée	1,5 x DC	<u>HSI :</u> DC	<u>HSR :</u> DC	DC	DC	1,1 x DC
<i>Exemple pour Amoxicilline</i>						
Dose cumulée maximale sur une journée	1500 mg	1000 mg	1000 mg	800 mg	2316 mg	1100 mg
Dose maximale donnée en 1 fois	1000 mg	500 mg	1000 mg	500 mg	1500 mg	1000 mg

5.5.3 Étapes du TP

Nous avons choisi de réaliser un TP en 3 étapes en début à 10% de la DC (J1 : 10% de la DC et à J2 : 50% et 100% de la DC) comme le propose l'EAACI dans les explorations d'HS non sévères (3). Gomes et al. (49) proposent eux aussi, chez les enfants, de commencer le TP par une dose initiale à 10% de la dose cible (définie comme une dose unique), suivie de 50% puis 100% de la DC. Le groupe d'auteurs du BSACI préconisent d'administrer progressivement 10% de la dose complète de l'antibiotique définie comme la dose cible (la DC de l'Amoxicilline était de 500 mg) ; puis 30 min plus tard 50% de la DC (250 mg) puis 30 min après 100% de la DC (79). Selon Dona et al. (27), pour le TP une dose initiale équivalent à 10% de la dose maximale unitaire est administrée et en l'absence de réaction, la DC, définie comme la dose maximale unitaire, est administrée une heure plus tard. Selon Joerg et al. (67), le TP commence à la dose de 1/100^{ème} dans les réactions légères à modérées. Les recommandations BSACI (79) préconisent un TP avec plusieurs doses, sur 3 jours le plus souvent, notamment lorsque la réaction initiale s'est produite à partir de la 2^{ème} dose ou lorsque le délai n'est pas connu. Dans le cas des réactions d'HSR, la réalisation d'un TP prolongé augmenterait la sensibilité du bilan allergologique. Toutefois, un TP prolongé pourrait induire un risque de résistance, à mettre en balance avec l'intérêt de ne pas passer à côté d'une réaction retardée aux BL. Selon la plupart des auteurs de l'EAACI (3), un TP sur une journée devrait être préféré aux TP prolongés, car il serait suffisant pour établir un diagnostic fiable. Ainsi, il n'existe toujours pas à ce jour de consensus actuel sur le protocole des TP (80) et plusieurs facteurs peuvent expliquer l'existence de différents protocoles de TP selon les études : la chronologie de la réaction index (immédiat/retardée), la gravité (anaphylaxie/

urticaire et/ou exanthème), la population concernée (enfant/adulte) et la possibilité de prise en charge (9).

Enfin, l'adhésion des patients et des médecins en notre bilan allergologique est primordial. En effet, l'objectif principal de ce bilan est de permettre au patient de bénéficier de nouveau des BL en cas de bilan allergologique négatif. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette reprise ultérieure de BL en cas de TP négatif. L'un des facteurs identifiés est la durée du TP. Dans certaines études où le TP a été réalisé en un jour, 39% patients reprenaient la BL en vie réelle (81). La proportion de patient reprenant une BL au décours du bilan était plus importante lorsque le TP se déroulait en plusieurs étapes (82). Selon Bourke et al. (35), 75,3% des patients suivent les recommandations au décours du bilan allergologique. Ils ont également mis en évidence que de près de la moitié des patients interrogés (46,6%) avaient continué d'éviter l'antibiotique qui leur avait été autorisée à l'issue du bilan allergologique négatif. Les facteurs identifiés de la non reprise de la BL comprenaient le manque de confiance dans les TC, la persistance d'une intolérance perçue aux ATB, et l'incertitude du médecin du 1^{er} recours. Ainsi, une meilleure communication et information de nos bilans auprès des médecins généralistes pourrait être un élément majeur, ces médecins étant les principaux prescripteurs de BL (79).

Toutefois, l'effet des TC et du TP sur l'utilisation future d'ATB n'a pas été largement étudiée. Une éviction de la pénicilline a été observée dans une cohorte pédiatrique malgré des TC et TP négatifs, la peur des parents en étant la principale raison (83). Cela a aussi été constaté chez les adultes, bien qu'ils n'aient pas eu de TP (84). Il aurait été intéressant d'évaluer le pourcentage de patients ayant repris une nouvelle BL après réalisation de notre bilan allergologique négatif. Nous aurions pu alors évaluer l'efficacité de notre protocole de TP à écarter une allergie aux BL, ainsi que

l'adhésion des patients à notre bilan allergologique. La réalisation d'un protocole de TP en plusieurs étapes précédé de TC, réalisé en milieu hospitalier par un personnel formé et spécialisé, pourrait encourager la reprise ultérieure de BL.

5.5.4 Réactions lors du TP

Dans notre étude, sur les 3 patients ayant réagi au TP, 1 patient a présenté des symptômes subjectifs tels qu'un prurit sans réaction cutanée et des nausées, rendant la réaction d'HS difficile à classer. Selon la classification de l'EAACI, les patients ayant présenté ce type de réaction étaient considérés à faible risque d'une allergie aux BL (3).

Selon Confino-Cohen et al. dans les populations américaines, les symptômes subjectifs tels que le prurit isolé ou une constriction de la gorge sont rapportés chez jusqu'à 20% des patients lors du TP (60). Il est alors difficile de considérer ces patients allergiques. De plus, il est difficile de déterminer si la réalisation de TC avant le TP est associée à un taux moins élevé d'incidence de déclaration des signes cliniques subjectifs pendant le TP. Selon Ramsey et al. (85), la négativité des TC au préalable rendraient les patients moins enclins à réagir de manière subjective pendant le TP, en diminuant leur anxiété. Les patients seraient également plus aptes à reprendre une BL après le bilan allergologique de manière confiante.

Enfin, les 2 autres patients ayant réagi au cours de notre étude ont présenté une réaction cutanée non sévère, telle qu'une urticaire et un EMP. Ils ont été contre-indiqués à la molécule réintroduite.

5.5.5 VPN du TP

Dans notre étude, nous n'avons pas évalué la VPN de notre TP. Or, il existe un intérêt à connaître la VPN des TP, à la fois pour le patient et pour le médecin. Demoly et al. (47) ont estimé la VPN du TP à 94,1% dans leur étude, parmi des patients ayant un TP négatif. Néanmoins, peu d'étude ont estimé la VPN du TP en vie réelle. Les faux négatifs d'un TP peuvent être expliqués par un dosage trop faible, la non prise en compte de cofacteurs tels que les infections et une éventuelle induction de tolérance lors du TP.

5.6 Implications économiques

Il a été mis en évidence que le label « allergie à la pénicilline » entraînait une augmentation du coût des soins.

Li et al. ont étudié les avantages économiques qu'entraîneraient la réalisation d'un test de provocation en 3 étapes chez des patients étiquetés allergiques aux BL et devant bénéficier d'une antibiothérapie. Ils ont montré que la réalisation du bilan allergologique chez 70 patients de l'étude entraînait une économie totale de coût de 469 290 \$ en fonction de la durée du séjour ($p < 0,05$), en comparaison au groupe de patients non testés et ayant bénéficié d'une alternative thérapeutique. L'économie totale de coûts pour les antibiotiques seuls dans ce groupe testé s'est élevée à 20 856 \$ ($p < 0,05$). En réalisant une estimation du nombre d'évaluation possible de patients étiquetés allergiques à la pénicilline par jour de semaine dans leur hôpital, les auteurs ont montré qu'une économie de 1 743 077 \$ par an pourrait être réalisée. Ces avantages économiques pourraient même s'avérer plus importants grâce à la diminution des réadmissions, des durées de séjour et des coûts des thérapeutiques utilisées lors de futures hospitalisations (71).

Un protocole de TP plus court permettrait ainsi d'une part de faciliter l'accès au bilan allergologique et d'autre part de réduire les dépenses de santé. Mustafa et al. ont démontré également que la réalisation d'un TP en 2 étapes était moins coûteuse que la réalisation de TC précédant le TP (différence de coût par patient de 340 \$ entre les deux protocoles) (70).

5.7 Forces et faiblesse

La principale force de notre étude est d'avoir évalué de façon prospective un protocole de réintroduction aux BL en 3 étapes dans une population bien définie, que nous avons considéré à faible risque. Notre protocole de réintroduction se rapproche au plus près des recommandations en administrant à la fois une dose maximale prise unique et avec une dose cumulée se rapprochant au maximum d'une dose thérapeutique journalière. Nous n'avons pas réalisé de tests à lecture retardée pour les réactions d'HSR ou de délai inconnu survenues dans l'enfance, toutefois pour le patient ayant présenté un EMP au TP, les tests sont restés négatifs jusqu'à J7. De plus, nous n'avons pas pu évaluer la VPN de notre test de provocation car les patients n'ont pas été interrogés sur la reprise en vie réelle de la BL. Enfin, la majorité de nos bilans (86%) ont été réalisés plus de 5 ans après la réaction initiale, rendant difficile voire impossible la classification de la réaction.

6 CONCLUSION

Notre protocole de TP en 3 étapes, précédé de TC, bien que chronophage pour certains, semble actuellement avoir sa place dans l'exploration d'HS aux BL dans une population bien définie, à faible risque et particulièrement pour les réactions inconnues dans l'enfance qui concernaient la majorité de nos patients. De nombreux efforts de « delabelling » existent, allant du schéma classique du bilan allergologique (TC puis TP) à la réalisation de schémas accélérés avec TP seul et de modèles prédictifs de stratification du risque. Mais une question essentielle persiste selon Ramsey et al. (85) : quel est le niveau de risque à assumer pour obtenir les bénéfices d'un « delabelling » important de l'allergie aux BL. Dans l'intérêt du patient, il convient de rester prudent dans nos pratiques, et de trouver l'équilibre juste entre faciliter l'accès au bilan allergologique et la sûreté d'un protocole. De nombreuses études seront encore nécessaires pour augmenter le niveau de preuve des stratégies plus rapides, d'un TP sans TC, dans les populations adultes sélectionnées, à faible risque.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. sept 2001;56(9):813-24.
2. Muraro A, Lemanske Jr. RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006-21.
3. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. juin 2020;75(6):1300-15.
4. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 1 nov 2003;149(5):1018-22.
5. Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. *EMC - Dermatol-Cosmétologie*. 1 mai 2004;1(2):75-86.
6. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol*. août 2016;27(5):533-8.
7. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 juin 2001;58(12):1126-32.

8. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1139-54.
9. Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher A, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. *Allergy.* 2019;74(6):1052-62.
10. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2012;130(6):1442-1442.e5.
11. Macy E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 13 sept 2014;14(11):476.
12. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 12 déc 2019;381(24):2338-51.
13. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet.* janv 2019;393(10167):183-98.
14. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin « allergy » in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2014;133(3):790-6.
15. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect.* févr 2013;14(1):73-156.
16. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. The biggest antibiotic-resistant threats in the U.S. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
17. Ding L, Yang Y, Zheng C, Sun G, Han R, Guo Y, et al. Activities of Eravacycline, Tedizolid, Norvancomycin, Nemonoxacin, Ceftaroline, and Comparators against 1,871

Staphylococcus and 1,068 Enterococcus Species Isolates from China: Updated Report of the CHINET Study 2019. *Microbiol Spectr*. 21 déc 2022;10(6):e0171522.

18. Richter AG, Nasser SM, Krishna MT. A UK national survey of investigations for beta-lactam hypersensitivity – heterogeneity in practice and a need for national guidelines – on behalf of British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):941-9.

19. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 janv 2019;7(1):40-5.

20. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. juill 2016;117(1):67-71.

21. Macy E, Shu YH. The Effect of Penicillin Allergy Testing on Future Health Care Utilization: A Matched Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):705-10.

22. Blumenthal KG, Oreskovic NM, Fu X, Shebl FM, Mancini CM, Maniates JM, et al. High-cost, high-need patients: the impact of reported penicillin allergy. *Am J Manag Care*. avr 2020;26(4):154-61.

23. Sousa-Pinto B, Cardoso-Fernandes A, Araújo L, Fonseca JA, Freitas A, Delgado L. Clinical and economic burden of hospitalizations with registration of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. févr 2018;120(2):190-194.e2.

24. Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. août 1998;102(2):281-5.

25. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, Pereira AM, Azevedo LF, Delgado L,

et al. Penicillin Allergy Testing Is Cost-Saving: An Economic Evaluation Study. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2021;72(6):924-38.

26. Manning J, Pammett RT, Hamour AO, Enemark A, Barr B. Assessing Use of a Standardized Allergy History Questionnaire for Patients with Reported Allergy to Penicillin. *Can J Hosp Pharm*. 19 avr 2021;74(2).

27. Doña I, Romano A, Torres MJ. Algorithm for betalactam allergy diagnosis. *Allergy*. sept 2019;74(9):1817-9.

28. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.

29. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. janv 2002;57(1):45-51.

30. Anaphylactic shock caused by intradermal testing with cefuroxime - Aurich - 2017 - JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Wiley Online Library.

31. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. mai 1999;103(5 Pt 1):918-24.

32. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961-72.

33. Torres J, Romano A, Mayorga C, Carmen M, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56(9):850-6.

34. Solensky R, Jacobs J, Lester M, Lieberman P, McCafferty F, Nilsson T, et al.

Penicillin Allergy Evaluation: A Prospective, Multicenter, Open-Label Evaluation of a Comprehensive Penicillin Skin Test Kit. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 juill 2019;7(6):1876-1885.e3.

35. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):365-334.e1.

36. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* déc 2001;45(6):321-8.

37. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Gaeta F. Non-immediate Cutaneous Reactions to Beta-Lactams: Approach to Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 5 avr 2017;17(4):23.

38. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Evaluation of mast cell activation syndromes: impact of pathology and immunohistology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(1):1-5.

39. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya C, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy.* 2001;56(9):862-70.

40. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate β -lactam allergy. *Allergy.* 2007;62(1):47-52.

41. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* sept 2004;44(5):450-5.

42. Campos L, Galvão VR, Kalil J, Castells M, Giavina-Bianchi P. BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice? *Curr Allergy Asthma Rep.* 11 mars 2019;19(4):20.

43. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-

Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103-34.

44. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Sel*. 2020;4:11-43.

45. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy*. avr 2009;64(4):534-42.

46. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. sept 2003;58(9):854-63.

47. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. 2010;65(3):327-32.

48. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, Bousquet PJ, Mura T, Molinari N, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 janv 2018;6(1):139-148.e2.

49. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61.

50. Liccioli G, Giovannini M, Caubet JC, Barni S, Sarti L, Parronchi P, et al. Simplifying the drug provocation test in non-immediate hypersensitivity reactions to amoxicillin in children: The experience of a tertiary care allergy unit. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. juin 2022;33(6):e13809.
51. Iammatteo M, Lezmi G, Confino-Cohen R, Tucker M, Ben-Shoshan M, Caubet JC. Direct Challenges for the Evaluation of Beta-Lactam Allergy: Evidence and Conditions for Not Performing Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2021;9(8):2947-56.
52. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy*. 2017;72(4):552-61.
53. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):258-63.
54. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69(6):806-9.
55. Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Gasse AV, Ebo DG, Romano A. Urticaria: The 1-1-1 Criterion for Optimized Risk Stratification in β -Lactam Allergy Delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 oct 2021;9(10):3697-704.
56. Siew LQC, Li PH, Watts TJ, Thomas I, Ue KL, Caballero MR, et al. Identifying Low-Risk Beta-Lactam Allergy Patients in a UK Tertiary Centre. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 sept 2019;7(7):2173-2181.e1.
57. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern*

Med. 1 mai 2020;180(5):745-52.

58. Piotin A, Godet J, Trubiano JA, Grandbastien M, Guénard-Bilbault L, Blay F de, et al. Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 janv 2022;128(1):27-32.

59. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 oct 2017;119(4):362-373.e2.

60. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mai 2017;5(3):669-75.

61. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74(1):14-27.

62. Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D, et al. Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(1):12-25.

63. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* 2009;64(2):183-93.

64. 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.

65. Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Mayorga C, Fernandez J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy.* févr

2004;59(2):219-24.

66. Barbaud A, Romano A. Skin Testing Approaches for Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2022;42(2):307-22.

67. Joerg L, Hasler S, Gschwend A, Meincke C, Nordmann TM, Glatz M, et al. 75% negative skin test results in patients with suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Influencing factors and interpretation of test results. *World Allergy Organ J.* 5 nov 2021;14(11):100602.

68. Caubet JC, Frossard C, Fellay B, Eigenmann PA. Skin tests and *in vitro* allergy tests have a poor diagnostic value for benign skin rashes due to β -lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol.* févr 2015;26(1):80-2.

69. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):724-7.

70. Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 sept 2019;7(7):2163-70.

71. Li J, Shahabi-Sirjani A, Figtree M, Hoyle P, Fernando SL. Safety of direct drug provocation testing in adults with penicillin allergy and association with health and economic benefits. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* nov 2019;123(5):468-75.

72. Iuliano S, Senn L, Moi L, Muller YD, Ribi C, Buss G, et al. Management of Beta-Lactam Antibiotics Allergy: A Real-Life Study. *Front Allergy.* 8 avr 2022;3:853587.

73. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA.* 4 juill 2017;318(1):82-3.

74. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, Rodríguez-Bada JL, Gomez E,

Canto G, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy*. 2009;64(2):242-8.

75. Doña I, Guidolin L, Bogas G, Olivieri E, Labella M, Schiappoli M, et al. Resensitization in suspected penicillin allergy. *Allergy*. janv 2023;78(1):214-24.

76. Buka RJ, Knibb RC, Crossman RJ, Melchior CL, Huissoon AP, Hackett S, et al. Anaphylaxis and Clinical Utility of Real-World Measurement of Acute Serum Tryptase in UK Emergency Departments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. sept 2017;5(5):1280-1287.e2.

77. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-García JA, Juárez C, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):270-6.

78. Torres MJ, Celik GE, Whitaker P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher A, et al. A EAACI drug allergy interest group survey on how European allergy specialists deal with β -lactam allergy. *Allergy*. 2019;74(6):1052-62.

79. Savic L, Ardern-Jones M, Avery A, Cook T, Denman S, Farooque S, et al. BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(10):1135-41.

80. Chiriac AM, Banerji A, Gruchalla RS, Thong BYH, Wickner P, Mertes PM, et al. Controversies in Drug Allergy: Drug Allergy Pathways. *J Allergy Clin Immunol Pract*. janv 2019;7(1):46-60.e4.

81. Chiriac AM, Romano A, Ben Fadhel N, Gaeta F, Molinari N, Maggioletti M, et al. Follow-up of patients with negative drug provocation tests to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):729-32.

82. Tour AT Ia, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated

Patients After a Positive and a Negative Provocation Test. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 juill 2018;6(4):1321-6.

83. Picard M, Paradis L, Nguyen M, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):160-4.

84. Warrington RJ, Burton R, Tsai E. The value of routine penicillin allergy skin testing in an outpatient population. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24(3):199-202.

85. Ramsey A, Caubet JC, Blumenthal K. Risk Stratification and Prediction in Beta-Lactam Allergic Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* sept 2019;7(7):2182-4.

8 ANNEXES

8.1 Annexe 1 : Fiche définissant le profil de patients concernés par notre étude

THESE TEST de PROVOCATION en 3 ETAPES aux BETA-LACTAMINES

Patients CONCERNES

Patient de **plus de 18 ans**, ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à un antibiotique de la famille des **BETA LACTAMINES** :

- **immédiate** (<6h après administration de l'antibiothérapie),
- **ET non sévère** (de grade I selon la classification de Ring et Messmer), c'est-à-dire : urticaire, angio-œdème sans signe de gravité associé.

En raison d'une faible probabilité d'allergie, patient de **plus de 18 ans**, ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à un antibiotique de la famille des **BETA LACTAMINES** :

- **Cutanée**, soit une urticaire ou un érythème maculo-papuleux ou un angio-œdème, sans signes de gravité associé (c'est-à-dire **pas d'argument pour une toxidermie**)
- **Dans l'enfance** (avant ses 18 ans)
- **Dont le délai n'est pas clairement précisé**

Patients NON CONCERNES

- Patients **mineurs (<18 ans)**,
- Réactions **d'hypersensibilité immédiates sévères** (c'est-à-dire grade II, III et IV de la classification de Ring et Messmer)
- Réactions **d'hypersensibilité retardées sévères** (Pustulose érythémateuse aiguë généralisée, DRESS syndrome, Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens Johnson)
- Réactions d'hypersensibilité à un **médicament n'appartenant pas à la famille des BETA LACTAMINES**

Classification de Ring et Messmer

Grades	Symptômes
I	Signes cutané-muqueux érythème, urticaire, avec ou sans angioœdème
II	Atteinte multiviscérale modérée signes cutané-muqueux ± 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 <small>Les signes cutané-muqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique.</small>
IV	Arrêt cardiaque



8.2 Annexe 2 : Fiche de préparation des concentrations des TC selon les recommandations de l'EAACI :

Pôle Cardiovasculaire et Pulmonaire Clinique des Maladies Respiratoires Hôpital de Jour Pneumologie et Immuno-Allergologie Responsable : Pr Cécile CHENIVESSE	Concentrations des préparations pour tests cutanés aux Bêta-Lactamines	
---	---	---

Dosages des spécialités disponibles dans le service (poudre pour solution injectable) :

- Amoxicilline : 1 gramme
- Amoxicilline/Acide clavulanique : 1 gramme
- Ampicilline : 1 gramme
- Benzylpénicilline : 1 000 000 UI
- Céfazoline : 1 gramme
- Céfuroxime : 750 milligrammes
- Ceftriaxone : 1 gramme
- Céfépime : 2 grammes
- Méropénème : 1 gramme
- Aztréonam : 1 gramme

Préparation pour obtenir la concentration maximale non irritante (solution « pure ») :

NB : Dans une poche de 50 mL de SSI, il existe en réalité 57 mL de solution. Il faut donc retirer 7 mL dans la poche avant de réaliser la préparation afin d'obtenir la concentration exacte.

Molécules	Concentration max à obtenir	Protocole
Amoxicilline	20 mg/mL	Diluer 1 g dans 50 mL de SSI
Amoxicilline/acide clavulanique	20 mg/mL	Diluer 1 g dans 50 mL de SSI
Ampicilline	20 mg/mL	Diluer 1 g dans 50 mL de SSI
Aztreonam	2mg/ml	1/ Solution 1 (20mg/mL) : diluer 1g dans 50 mL de SSI 2/ Solution 2 (2mg/mL) : prélever 1 mL de la solution 1 et diluer dans 9 mL de SSI
Benzylpénicilline	10 000 UI/mL	Diluer 1 000 000 UI dans 100 mL de SSI
Céfazoline	20 mg/mL	Diluer 1 g dans 50 mL de SSI
Céfépime	2 mg/mL	1/ Solution 1 (20 mg/mL) : diluer 2 g dans 100 mL de SSI 2/ Solution 2 (2mg/mL) : prélever 1 mL de la solution 1 et diluer dans 9 mL de SSI
Ceftriaxone	20 mg/mL	Diluer 1 gramme dans 50 mL de SSI
Céfuroxime	20 mg/mL	Diluer 750 mg dans SSI puis ramener à 37.5 mL dans une seringue de 50 mL de manière précise avec 1 seringue de 1 mL
Méropénème	1 mg/mL	1/ Solution 1 (10 mg/mL) : diluer 1 g dans 100 mL de SSI 2/ Solution 2 (2mg/mL, « pure ») : prélever 1 mL de la solution 1 et diluer dans 9 mL de SSI

8.3 Annexe 3 : Fiche des TC aux BL utilisée dans le service :

TESTS CUTANÉS AUX BETA-LACTAMINES			
Étiquette patient	DATE : _ / _ / _ - - - -	Surveillance des constantes	
	IDE :	Avant TC	Après PT
			Après IDR

Témoin positif (histamine) : _ _ mm
Témoin négatif : _ _ mm

	PENICILLINES A		PENICILLINE G		C1G	C2G	C3G	C4G	CARBAPENEMES	MONOBACTAMES
	Amoxicilline 20 mg/mL	Augmentin 20 mg/mL	Ampicilline 20 mg/mL	Benzylpénicilline 10 000 UI						
Concentrations maximales										
Prick 10⁻¹ si anaphylaxie	Soit 2 mg/ml P : E : E :	Soit 2 mg/ml P : E : E :	Soit 2 mg/ml P : E : E :	Soit 1000 UI P : E : E :	Soit 2 mg/ml P : E : E :	Soit 2 mg/ml P : E : E :	Soit 2 mg/ml P : E : E :	Soit 0,2 mg/ml P : E : E :	Soit 0,1 mg/ml P : E : E :	Soit 0,2 mg/ml P : E : E :
Prick pur	20mg/ml P : E : E :	20mg/ml P : E : E :	20mg/ml P : E : E :	10 000 UI P : E : E :	20mg/ml P : E : E :	20mg/ml P : E : E :	20mg/ml P : E : E :	2 mg/ml P : E : E :	1 mg/ml P : E : E :	2 mg/ml P : E : E :
IDR 10⁻³ Si anaphylaxie	0,02mg/ml P20 : E : E :	0,02mg/ml P20 : E : E :	0,02mg/ml P20 : E : E :	10 UI P20 : E : E :	0,02mg/ml P20 : E : E :	0,02mg/ml P20 : E : E :	0,02mg/ml P20 : E : E :	0,002 mg/ml P20 : E : E :	0,001 mg/ml P20 : E : E :	0,002 mg/ml P20 : E : E :
IDR 10⁻²	0,2mg/ml P20 : E : E :	0,2mg/ml P20 : E : E :	0,2mg/ml P20 : E : E :	100 UI P20 : E : E :	0,2mg/ml P20 : E : E :	0,2mg/ml P20 : E : E :	0,2mg/ml P20 : E : E :	0,02mg/ml P20 : E : E :	0,01mg/ml P20 : E : E :	0,02mg/ml P20 : E : E :
IDR 10⁻¹	2mg/ml P20 : E : E :	2mg/ml P20 : E : E :	2mg/ml P20 : E : E :	1000 UI P20 : E : E :	2mg/ml P20 : E : E :	2mg/ml P20 : E : E :	2mg/ml P20 : E : E :	0,2mg/ml P20 : E : E :	0,1mg/ml P20 : E : E :	0,2mg/ml P20 : E : E :
IDR pure	20mg/ml P20 : E : E :	20mg/ml P20 : E : E :	20mg/ml P20 : E : E :	10 000 UI P20 : E : E :	20mg/ml P20 : E : E :	20mg/ml P20 : E : E :	20mg/ml P20 : E : E :	2mg/ml P20 : E : E :	1mg/ml P20 : E : E :	2mg/ml P20 : E : E :

PI : papule initiale. P20 : papule à 20 min. E : Erythème. Critère de positivité : P20 ≥ PI + 3mm **et** érythème périphérique

8.4 Annexe 4 : Fiche du TP par voie orale pour les BL :

Pôle Cardiovasculaire et Pulmonaire Clinique des Maladies Respiratoires Hôpital de Jour Pneumo et Immuno-Allergologie Responsable : Pr Cécile CHENIVESSE		Test de Réintroduction Voie ORALE							
Étiquette		Date : Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date. IDE : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte. Interne : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte. Sénior : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.							
Molécule réintroduite (DCI) : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.				Dose cible (dose max prise unique) : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.					
Consentement éclairé signé : <input type="checkbox"/> Oui									
Horaire	Quantité	Dose administrée	TA	FC	Auscultation CP	SaO ₂	DEP	Observations cliniques Cutanéomuqueux, autres	Traitement
Journée 1									Date :
Placebo	Placebo	1 gélule							
A 20 min TP 1 H0	DC/10								
+ 15 min		X							
+ 30 min		X							
+ 45 min		X							
+ 1h		X							
+ 2h		X							
Journée 2									Date :
Placebo	Placebo	1 gélule							
A 20 min, TP 2 H0	DC/2								
+ 15 min		X							
+ 30 min		X							
+ 45 min		X							
+ 1h		X							
+ 2h		X							
Repas									
TP 3, H0	DC								
+ 15 min		X							
+ 30 min		X							
+ 45 min		X							
+ 1h		X							
+ 2h		X							

L. DEHAME, D. PELLETIER de CHAMBURE, C. CHENIVESSE – 02/2022

8.5 Annexe 5 : Fiche du TP par voie intraveineuse pour les BL :

Pôle Cardiovasculaire et Pulmonaire Clinique des Maladies Respiratoires Hôpital de Jour Pneumo et Immuno-Allergologie Responsable : Pr Cécile CHENIVESSE	Test de Réintroduction Voie INTRAVEINEUSE	
---	--	---

Étiquette	Date : Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date. IDE : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte. Interne : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte. Sénior : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
-----------	--

Molécule réintroduite (DCI) : CEFTRIAXONE	Dose cible (dose max prise unique) : 1000mg
--	---

Consentement éclairé signé : Oui Non

Horaire	Quantité	Dose administrée	TA	FC	Auscultation CP	SaO ₂	DEP	Observations cliniques Cutanéomuqueux, autres	Traitement
Journée 1									Date :
Placebo	Placebo	SSI, 10 mL							
A 20 min TP 1 H0	DC/10	100 mg							
+ 15 min		X							
+ 30 min		X							
+ 45 min		X							
+ 1h		X							
+ 2h		X							
Journée 2									Date :
Placebo	Placebo	SSI, 10 mL							
A 20 min, TP 2 H0	DC/2	500 mg							
+ 15 min		X							
+ 30 min		X							
+ 45 min		X							
+ 1h		X							
+ 2h		X							
Repas									
TP 3, H0	DC	1000 mg							
+ 15 min		X							
+ 30 min		X							
+ 45 min		X							
+ 1h		X							
+ 2h		X							

L. DEHAME, D. PELLETIER de CHAMBURE, C. CHENIVESSE – 02/2022

AUTEURE : Nom : DEHAME

Prénom : Léa

Date de soutenance : 18 septembre 2023

Titre de la thèse : Sécurité d'un test de provocation en 3 étapes dans les réactions d'hypersensibilité non sévères aux bêtalactamines.

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : Allergologie

DES + FST/option : Allergologie

Mots-clés : hypersensibilité, bêtalactamines, bilan allergologique, test de provocation, sécurité, valeur prédictive négative.

Résumé :

Introduction : Actuellement, les délais pour réaliser un bilan allergologique aux Bêtalactamines (BL) sont extrêmement longs. Ceci peut être partiellement expliqué par le nombre élevé de patients étiquetés allergiques et par un bilan souvent chronophage. Toutefois, sa réalisation est nécessaire au vu des conséquences potentielles pour les patients. A ce jour, il n'existe pas de consensus sur les modalités du test de provocation (TP). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le profil de sécurité d'un TP dans l'exploration des hypersensibilités (HS) aux BL chez des patients considérés à faible risque.

Méthode : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique au CHRU de Lille chez des patients considérés à faible risque de réaction d'HS. Les patients ont bénéficié après des tests cutanés négatifs, d'un TP en 3 étapes (10%-50%-100% de la dose cible).

Résultats : Parmi les 100 patients, 3 patients avaient présenté initialement une hypersensibilité retardée (HSR), 32 une réaction immédiate (HSI) et 65 une réaction de délai inconnu. Tous les tests cutanés (TC) étaient négatifs en lecture immédiate. Aucun TC ne s'est positivé en lecture retardée. Trois patients ont réagi lors du TP. Aucun n'a présenté de réaction d'HS sévère. La valeur prédictive négative (VPN) des TC aux BL a été évaluée à 97%. Dans les cas d'HSI et de réaction de délai inconnu, les VPN étaient respectivement de 96,88% et 96,92%.

Conclusion : Notre protocole de TP en 3 étapes semble une alternative sûre pour explorer l'HS aux BL dans une population sélectionnée, à faible risque.

Composition du Jury :

Présidente : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseures : Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ

Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE

Madame la Docteure Catherine CORTOT

Directrice de thèse : Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE