

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 octobre 2023

Par Mme DARAN Louise

**HyperSensibilité Retardée immunoallergique : étude des délais
de réalisation des tests allergologiques**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON
Professeur des Universités – Faculté de pharmacie de Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Johana BENE
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Damien LANNOY
Pharmacien, Maitre de Conférences des Universités, Praticien
Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX
Médecin, Maitre de Conférences des Universités, Praticien
Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma considération la plus grande.

A Monsieur le Docteur Damien LANNON,

Je vous suis reconnaissante de l'intérêt porté à cette thèse et vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger mon travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Johana BENE,

Je te remercie pour ton aide, tes nombreuses relectures, ton implication, ta patience, ta douceur et ton humour. Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail, mais également lors de mes différents stages.

A l'équipe du CRPV,

Merci pour votre accueil, votre soutien et pour tout ce que vous m'enseignez chaque jour.

Je sais désormais que je peux tenir la « chaise » pendant plus d'une minute et qu'il est humainement possible de manger 7 rochers Suchard d'affilé.

A mes parents,

Merci Papa pour ton dévouement et ton soutien, j'admire la générosité avec laquelle tu exerces ton métier. Merci Maman de nous avoir montré que nous pouvions faire tout ce que nous désirions. Merci à tous les deux de nous avoir enseigné la liberté et la tolérance. Avec tout mon amour.

A Bertille et Paul,

Merci d'avoir répondu à mes questions d'ordre mathématique, de m'avoir rassurée et de me faire rire. Je suis très fière de vous.

A Claude et Geneviève,

Merci pour votre soutien professionnel et personnel. Je suis très heureuse de vous compter dans ma vie.

A Joff,

Merci pour ta patience, ta fidélité et ton amour. J'espère que Krokrou et Berlioz pourront bientôt se rencontrer.

Aux Sudistes,

Merci à Justine de faire partie de ma vie depuis plus de 25 ans, j'admire la femme indépendante que tu es devenue.

Merci à Alice, Clarisse, Elodie, Emilie, Eva, Lisa et Nadège de me faire découvrir le monde au travers de vos vies, pour les rires, pour les pleurs et surtout pour tout cet amour.

Lisa, merci de continuer à relire mon travail, mes coquilles te sont reconnaissantes.

Merci Margot pour ton amour indéfectible, ta spontanéité et ton soutien.

Merci à Pierre et JB pour les fous rires et pour votre fidèle amitié.

Merci à Clairon, à Clemzouille et à ma douce Marie pour nos débats, nos rires, le bon vin et les longues heures de révisions. Chacune de vous rend ce monde meilleur.

Merci à Clémou, Marianne et Thaïs pour votre gaieté, pour ces innombrables fous rires à la bibliothèque et pour votre patience. Je suis extrêmement fière de vous.

Merci à Amin, Anaëlle, Pauline, Maëva, Luc, Sami, Zoé et tous les autres d'avoir fêté avec application et dextérité ces quelques années d'études en ma compagnie.

Aux Nordiens,

Merci à Cédric, Jean, Marc, Khaled, Mehdi et Tom pour ce premier semestre confiné, vous serez tous de grands spécialistes (enfin, si Cédric se décide à finir une phase socle avant son entrée en EHPAD).

Merci Mehdi de toujours me contredire, débattre avec toi est passionnant mais définitivement voué à la discorde.

Merci Hadja pour ton accueil dans ce Nord polaire et de toujours penser à moi quand il s'agit de raïer, de jazer ou de funk. Tu excelleras dans ton métier, tu peux être fière de toi.

Merci à Aymeric, Jeanne, Joséphine pour nos nombreux fous rires et les parties de jeux endiablées.

Merci à François, Perrine et Stéphanie de m'avoir montré la pharmacienne que je pouvais devenir. Je suis très reconnaissante d'avoir été formée par de si illustres PH.

Merci Adrien d'avoir été un si flamboyant co-interne. Je suis très heureuse d'avoir découvert la PV en ta compagnie. Je t'admire et te souhaite de continuer de réussir tout ce que tu entreprends.

Merci à Nathan et Sandrine pour ces heures à refaire le monde et pour votre soutien. J'espère que vous continuerez d'illuminer ma vie. Nathan, encore merci pour ta précieuse aide à la collecte des données. Sandrine, merci pour ta sensibilité et de supporter mes nombreuses divagations.

Merci à la team clic-clic, Cristi, Honoré, Juliette, Mathilde et Valentine, d'avoir égayé mes IP et mes cotations. Vous avez raison, mon seul regret est de ne pas vous avoir rencontré plus tôt.

Merci à Nathanaël (je sais, tu n'es pas un Nordien) pour les rouleaux de printemps, le rap et ton soutien. Crois en toi.

Merci à Charlotte et Caroline pour votre soutien et pour nos brunchs mensuels !

Merci à Basma, Patricia, Thomas et tous les autres, je suis très heureuse de vous avoir rencontré.

Enfin, merci à tous de m'avoir montré que je m'étais si longtemps fourvoyée : le beau temps est synonyme d'un bas et sordide plafond nuageux.

A Berlioz,

Merci pour tes siestes encourageantes. J'ai admiré ton habileté à te coucher sur mon clavier afin de me signifier qu'il était grand temps de se sustenter.

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	12
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
CONTEXTE.....	21
I. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES HYPERSENSIBILITES (1,4-7)	21
a) Toxidermies et hypersensibilités immunoallergiques (HSA).....	21
i. Généralités	21
ii. Toxidermies immunoallergiques	23
iii. Mécanisme physiopathologique des HSI immunoallergiques	23
iv. Mécanismes physiopathologiques des HSR immunoallergiques	24
b) Toxidermies et hypersensibilités non-immunoallergiques (HSNA).....	27
i. L’histamino-libération non spécifique (HLNS).....	27
ii. L’effet toxique	29
II. EXPLORATION DES HYPERSENSIBILITES MEDICAMENTEUSES (9,33-36)	32
a) Démarche d’imputabilité.....	36
b) Délai de réalisation des tests.....	36
c) Tests cutanés allergologiques (<i>in vivo</i>).....	39
i. Prick-test (9,13,17,33-37)	39
ii. Patch-test (9,13,17,18,33,34,36,37)	40
iii. IntraDermoRéaction (IDR) (9,13,17,33,34,36,37).....	42
d) Test de provocation (<i>in vivo</i>)	43
e) Tests biologiques (<i>in vitro</i>) (9,52,53)	43
i. Tests biologiques et suspicion d’HSI immunoallergique	44
ii. Tests biologiques et suspicion d’HSR immunoallergique	45
f) Performance des tests.....	45
i. Selon le type de toxidermie.....	45
ii. Selon le médicament.....	46
iii. Selon le variant HLA du patient	47
OBJECTIF DE L’ETUDE	48
MATERIELS ET METHODES	49
I. TYPE ET POPULATION D’ETUDE	49

II.	CRITERES DE L'ÉTUDE.....	49
a)	Enrichissement de la base de données du service de dermato-allergologie.....	49
b)	Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	50
III.	DONNEES COLLECTEES	51
IV.	STATISTIQUES.....	52
a)	Description générale de la base de données	52
b)	Comparaison des variables.....	52
i.	Données comparées.....	53
ii.	Répartition des délais.....	53
	RESULTATS.....	54
I.	POPULATION DE L'ÉTUDE : GENERALITES	54
a)	Tous les cas.....	54
i.	Patients.....	54
ii.	Toxidermies	55
iii.	Médicaments.....	56
b)	Toxidermies spécifiques : DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET.....	59
iii.	Description générale	59
iv.	Médicaments impliqués	59
c)	Autres toxidermies (hors DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET)	61
i.	Description générale	61
ii.	Médicaments impliqués	62
II.	DELAIS DE REALISATION DES TESTS	63
a)	Selon la nature de la toxidermie	63
i.	Tous les cas.....	63
ii.	Toxidermies spécifiques : DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET.....	65
1.	DRESS syndrome.....	65
2.	EPF	66
3.	PEAG	67
4.	SSJ/ NET	68
iii.	Autres toxidermies (hors DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/NET)	68
1.	Tous délais.....	68
2.	Délais non précis	70
b)	Selon le médicament (classification ATC), hors toxidermies spécifiques	71
i.	Tous délais.....	71
ii.	Répartis par type de délai : idéal ou long.....	74
	DISCUSSION	76

CONCLUSION 81
BIBLIOGRAPHIE..... 82

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification révisée de Gell & Coombs associée aux différentes toxidermies médicamenteuses immunoallergiques d'après Nicolas (1), Serrier et al (5), Baldo et al (9), Zambernardi et al (9).....	22
Tableau 2 : Principaux médicaments retrouvés dans les toxidermies immunoallergiques de type I d'après Nicolas et al (1), Baldo et al (9), Pillon et al (14), Bourrain et al (15), Petitpierre et al (16)	24
Tableau 3 : Principaux médicaments retrouvés dans les toxidermies immunoallergiques de type IV d'après Nicolas (1), Baldo et al (9), Pillon (14), Bourrain (15), Tehrany et al (17), Brockow et al (20).....	26
Tableau 4 : Liste non exhaustive des médicaments susceptibles d'activer MRGPRX ₂ selon Spoerl (22).....	28
Tableau 5 : Intervalle recommandé d'arrêt de certains médicaments avant la réalisation des tests d'exploration allergologique	35
Tableau 6 : Liste non exhaustive des principaux articles proposant des délais minimum et maximum entre la survenue de la toxidermie et la réalisation des tests cutanés d'exploration allergologique (13,17,33,39,45,46) 38	
Tableau 7 : Score de réaction aux patch-tests d'après le groupe de dermato-allergologie de la SFD (34)	41
Tableau 8 : Performance des tests immunoallergologiques selon le type de toxidermie d'après Barbaud (37), Barjon et al (58), Phillips et al (18), Serrier et al (5)	46
Tableau 9 : Exemple de médicaments pouvant influencer les résultats des tests cutanés d'exploration immunoallergologique d'après Barbaud (37)	47
Tableau 10 : Exemple de médicaments associés à des variants HLA prédisposant à la survenue de certaines toxidermies d'HSR et performance estimée des tests allergologiques d'après Phillips et al (18)	48
Tableau 11 : Détail des symptômes généraux/ systémiques et des signes biologiques recensés en nombre d'occurrences par évènement	56
Tableau 12 : Répartition des médicaments suspectés dans les évènements indésirables selon leur classe ATC	57
Tableau 13 : Description générale des cas de toxidermies spécifiques	59
Tableau 14 : Répartition des médicaments suspectés dans les DRESS syndromes selon leur classe ATC.....	60
Tableau 15 : Répartition des médicaments suspectés dans les EPF selon leur classe ATC.....	60
Tableau 16 : Répartition des médicaments suspectés dans les PEAG selon leur classe ATC.....	60
Tableau 17 : Répartition des médicaments suspectés dans le SSJ/ NET selon leur classe ATC	61
Tableau 18 : Répartition des médicaments suspectés dans les autres cas de toxidermie selon leur classe ATC .	62
Tableau 19 : Délais de réalisation des tests allergologiques selon le type de toxidermie	64
Tableau 20 : Délais de réalisation des tests allergologiques des cas hors toxidermie spécifique associés à des signes de gravité	64
Tableau 21 : Description des cas de DRESS syndrome selon le délai entre la résolution de la toxidermie et la réalisation des tests allergologiques	65
Tableau 22 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'un DRESS syndrome en fonction du délai de réalisation des tests	66
Tableau 23 : Description des cas d'EPF selon le délai de réalisation des tests allergologiques.....	66

Tableau 24 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'un EPF en fonction du délai de réalisation des tests.....	67
Tableau 25 : Description des cas de PEAG selon le délai de réalisation des tests allergologiques	67
Tableau 26 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'une PEAG en fonction du délai de réalisation des tests	68
Tableau 27 : Description des cas hors DRESS syndrome, EPF, PEAG et SSJ/ NET selon le délai de réalisation des tests allergologiques	69
Tableau 28 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'une toxidermie hors DRESS syndrome, EPF, PEAG et SSJ/ NET en fonction du délai de réalisation des tests	70
Tableau 29 : Délais de réalisation des tests allergologiques parmi les cas hors toxidermies spécifiques, tous types de délais confondus, selon le médicament suspecté	72
Tableau 30 : Délais de réalisation des tests allergologiques parmi les cas hors toxidermies spécifiques, par type de délai, selon le médicament suspecté	75

Liste des figures

Figure 1 : Physiopathologie des hypersensibilités médiées par les lymphocytes T d'après Serrier et al (5)	25
Figure 2 : Mécanismes d'HSI immunoallergique et d'histamino-libération non immunoallergique selon Nosbaum et al (27)	28
Figure 3 : Potentiels mécanismes immunologiques impliqués dans la survenue d'une toxidermie lors d'une infection virale d'après Anci et al (28)	30
Figure 4 : Principaux mécanismes associés aux réactions de photosensibilité d'après Hofmann et al (31).....	31
Figure 5 : Algorithme général pour la réalisation des tests pour suspicion de toxidermie immunoallergique d'après Brockow et al (36)	33
Figure 6 : Algorithme pour la réalisation des tests pour suspicion d'HSR immunoallergique selon les recommandations de l'ESCD (34).....	34
Figure 7 : Les 3 tests cutanés allergologiques de référence d'après Nobile et al (47).....	39
Figure 8 (à gauche) : Témoins positif et négatif lors de la réalisation d'un prick-test d'après Deruaz et al (38)..	40
Figure 9 (à droite): Prick-test suite à une suspicion d'HSA à l'amoxicilline d'après Nicolas (1)	40
Figure 10 : Exemples de réactions aux patch-tests d'après Spiewak (48)	41
Figure 11 : Schéma représentant un test IDR d'après Baldo et al (9)	42
Figure 12 : Exemples de réactions aux IDR (51)	43
Figure 13 : Flow chart de l'étude	54
Figure 14 : Répartition des principaux signes cliniques/ biologiques observés en nombre de cas	55
Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques impliqués pour chaque médicament suspecté	58
Figure 16 : Représentation des décisions médicales par médicament suspecté.....	58
Figure 17 : Flow chart de la population d'étude DRESS syndrome, PEAG et SSJ/ NET exclus.....	61
Figure 18 : Répartition des causes de non-respect des délais de réalisation des tests pour les cas hors toxidermies spécifiques	69

Liste des abréviations

AAAAI : American Academy of Asthma Allergy and Immunology

AC : AntiCorps

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Contre-Indication

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CTC : CorTiCoïdes

DCI : Dénomination Commune Internationale

DEM : Dose Erythémateuse minimale

DIGAL : Dermatose à IgA linéaire

DRESS: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms

DSE : Dossier de Santé Électronique

EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EBV : Epstein-Barr Virus

ENDA : European Network on Drug Allergy

EPFBG : Erythème Pigmenté Fixe Bulleux Généralisé

EPF : Erythème Pigmenté Fixe

ESCD : European Society of Contact Dermatitis

FN : Faux Négatifs

HLA : Human Leucocyte Antigen system

HLNS : Histamino-Libération Non Spécifique

HSA : HyperSensibilité Allergique

HSI : HyperSensibilité Immédiate

HSNA : HyperSensibilité Non Allergique

HSR : HyperSensibilité Retardée

IDR : IntraDermoRéaction

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

LT : Lymphocyte T

NET : Nécrolyse Epidermique Toxique

PCI : Produit de Contraste Iodé

PEAG/AGEP : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée / Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

PNB : PolyNucléaire Basophile

PNE : PolyNucléaire Eosinophile

PUI : Pharmacie d'Usage Intérieur

SDRIFE : Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema

Se : Sensibilité

SFD : Société Française de Dermatologie

Spé : Spécificité

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

TAB : Test d'Activation des Basophiles

TCR : T-Cell Receptor ou récepteur de cellule T

TPL : Test de Prolifération Lymphoblastique

TPO : Test de Provocation Orale

TTL : Test de Transformation Lymphoblastique

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Introduction

Les hypersensibilités médicamenteuses représentent 15 % de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux et touchent 7 % de la population (1). Elles peuvent être de mécanisme immunoallergique (HSA) ou non immunoallergique (HSNA). La détermination du mécanisme à l'origine de l'hypersensibilité est réalisée grâce à l'étude de critères sémiologiques ainsi qu'à l'aide de tests allergologiques (cutanés, de provocation, biologiques). Cette démarche diagnostique est essentielle pour la suite de la prise en charge du patient.

Les toxidermies sont définies comme tout effet indésirable cutané dû à un médicament. Elles concernent 1 % des patients prenant au moins un médicament (2). Ces affections cutanées sont de gravité variable. En effet, elles peuvent se manifester par une simple éruption érythémateuse mais peuvent aller jusqu'à un syndrome de Lyell (aussi appelé nécrolyse épidermique toxique) mettant en jeu le pronostic vital du patient. C'est pourquoi, même si 75 à 90 % des toxidermies relèvent d'une HSNA, une exploration allergologique est nécessaire afin d'étudier le mécanisme de cette réaction, les médicaments suspectés et de rechercher de possibles allergies croisées permettant l'éviction des médicaments de mécanisme d'HSA prouvé de l'arsenal thérapeutique du patient (3).

Le résultat de ces explorations peut être conditionné par différents paramètres : la nature de l'éruption cutanée, la molécule testée mais également par le délai écoulé depuis la survenue de l'évènement.

Contexte

I. Mécanismes physiopathologiques des hypersensibilités (1,4–7)

a) Toxidermies et hypersensibilités immunoallergiques (HSA)

i. Généralités

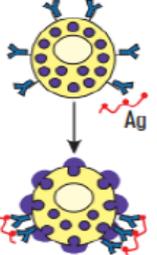
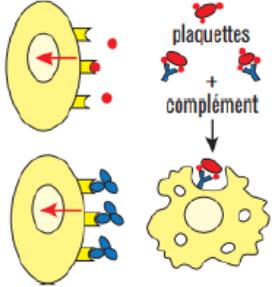
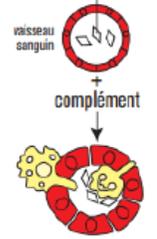
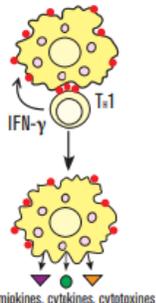
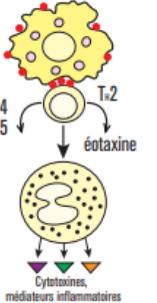
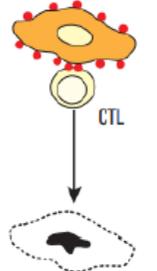
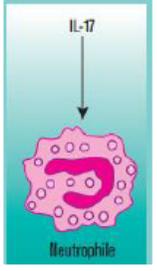
Les hypersensibilités de mécanisme immunoallergique (HSA) représentent 10 % des hypersensibilités médicamenteuses (1). Elles impliquent l'immunité adaptative, à médiation humorale ou cellulaire, du patient. Leurs délais de survenue sont variables.

La classification révisée de Gell & Coombs (1963) permet de répertorier les différents types d'hypersensibilité selon le type de cellule de l'immunité impliquée (tableau 1). En effet, les réactions de type I, II et III sont médiées par des anticorps (médiation humorale) alors que les réactions de type IV sont médiées par des lymphocytes T (LT) (médiation cellulaire). Les réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) sont de type I et les hypersensibilités retardées (HSR) sont de type IV.

Tout mécanisme d'hypersensibilité se déroule en deux phases. Une première phase dite de "sensibilisation" ou "d'immunisation" asymptomatique à l'allergène suivie d'une seconde phase dite de "révélation" ou "effectrice" cliniquement symptomatique suite à une nouvelle présentation de l'allergène (8).

Le mécanisme physiopathologique permettant l'immunogénicité d'un médicament dépend de sa taille. Les petites molécules (< 1000 daltons) ne stimulent pas elles-mêmes le système immunitaire. Leur liaison à une protéine plasmatique ou tissulaire permet de faire intervenir un mécanisme anticorps haptène-dépendant. Les allergènes de plus grande taille peuvent interagir eux même avec le système immunitaire.

Tableau 1 : Classification révisée de Gell & Coombs associée aux différentes toxidermies médicamenteuses immunoallergiques d'après Nicolas (1), Serrier et al (5), Baldo et al (9), Zambenardi et al (9)

	TYPE I	TYPE II	TYPE III	TYPE IV			
				IVa	IVb	IVc	IVd
Antigène	Soluble	Cellulaire ou matriciel	Soluble	Cellules présentatrices ou soluble	Cellules présentatrices ou soluble		Cellules présentatrices ou soluble
Médiateurs immunitaires*	<ol style="list-style-type: none"> IgE Mastocytes, basophiles 	<ol style="list-style-type: none"> IgG Complément, phagocytes, lymphocytes NK Réaction cytotoxique ou allo-immunisation médiée par les IgG 	<ol style="list-style-type: none"> IgG Complément Réaction à complexes immuns médiée par les IgG (AC circulants = précipitines) 	<ol style="list-style-type: none"> LT CD4 Th1 Macrophages 	<ol style="list-style-type: none"> LT CD4 Th2 PNE, lymphocytes B, IgE, IgG4, mastocytes 	Lymphocytes T CD8 cytotoxiques avec destruction immédiate de la cellule 	<ol style="list-style-type: none"> LT CD4 Th17 PNN 
Molécules libérées	Histamine, cytokines pro-inflammatoires	Activation du complément, phagocytes, lymphocytes NK	Activation du complément avec accumulation de PNN, libération d'histamine	IFN-gamma, TNF-alpha	IL-4, IL-5, IL-13	Granzyme B, perforine, FAS-ligand, granulysine	IL-22, IL-17
Type de toxidermie	<ul style="list-style-type: none"> Urticaire Prurit Erythème Angioedème Choc anaphylactique 	<ul style="list-style-type: none"> Pemphigus DIGAL Purpura lié à une thrombopénie médicamenteuse 	<ul style="list-style-type: none"> Vascularite Maladie sérique 	<ul style="list-style-type: none"> Eczéma de contact SDRIFE/ Syndrome du babouin 	<ul style="list-style-type: none"> Exanthème maculo-papuleux DRESS 	<ul style="list-style-type: none"> Erythème polymorphe SSJ/ NET Lyell Erythème pigmenté fixe 	<ul style="list-style-type: none"> PEAG

*1. = Médiateur de l'immunité acquise formé suite à la phase de sensibilisation 2. = Médiateurs de l'immunité innée impliqués lors de la phase effectrice

ii. Toxidermies immunoallergiques

A ce jour, la majorité des toxidermies médicamenteuses immunoallergiques sont associées à des réactions de type I (HSI immunoallergiques) ou des réactions de type IV (HSR immunoallergiques). L'allergène (antigène reconnu par le système immunitaire) peut être le principe actif d'un médicament, l'un de ses métabolites ou un excipient contenu dans la formulation.

Certains patients présentent des prédispositions quant à la survenue de toxidermies. Elles peuvent être génétiques du fait de la présence de certains allèles spécifiques du système HLA comme par exemple, l'allopurinol et HLA-B*58:01, carbamazépine ou lamotrigine et HLA-B*15:02 (11,12), mais concernent également les patients immunodéprimés ou porteurs d'une maladie auto-immune (4,13).

iii. Mécanisme physiopathologique des HSI immunoallergiques

Les réactions d'hypersensibilités immédiates (HSI) immunoallergiques, ou de type I selon la classification révisée de Gell & Coombs, sont de médiation humorale. Elles relèvent d'une primo sensibilisation à l'allergène avec une production préférentielle d'IgE multivalentes par les plasmocytes suite à l'activation des lymphocytes B. Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, les IgE spécifiques de ce dernier présentes à la surface des mastocytes entraînent la dégranulation rapide (en environ 15 minutes) et brutale de médiateurs préformés (amines vasoactives dont l'histamine, protéases dont la tryptase et l'héparine, polypeptides, enzymes lysosomales, chimiokines et cytokines) mais également la production différée (environ 2 heures après la dégranulation) de médiateurs néoformés (médiateurs lipidiques, cytokines, facteurs de croissance). Cette réaction peut également être médiée par les polynucléaires basophiles (PNB). La littérature décrit des délais de survenue d'HSI immunoallergiques variant habituellement de quelques minutes à 6 heures voire 24 heures après une nouvelle exposition à l'allergène (1,13).

Le tableau 2 reprend les principales toxidermies immunoallergiques de type I ainsi que les principaux médicaments impliqués dans leur survenue.

Tableau 2 : Principaux médicaments retrouvés dans les toxidermies immunoallergiques de type I d'après Nicolas et al (1), Baldo et al (9), Pillon et al (14), Bourrain et al (15), Petitpierre et al (16)

Toxidermie	Délai de survenue	Principaux médicaments impliqués
Réaction anaphylactique	Environ 15 minutes	Médicaments les plus utilisés : pénicillines (amoxicilline dans 50 % des cas liés à des antibiotiques (1)), céphalosporines, quinolones, pristinamycine, chlorhexidine, curares, AINS
Urticaire	Quelques minutes à moins de 2 heures maximum (le plus souvent en moins d'1 heure)	β -lactamines, sulfamides, triméthoprime, curares, pyrazolones
Angioœdème	5 minutes à 2 heures	β -lactamines, quinolones, pyrazolones, PCI, anticancéreux

iv. Mécanismes physiopathologiques des HSR immunoallergiques

Les réactions d'hypersensibilités retardées (HSR) immunoallergiques, ou de type IV selon la classification révisée de Gell & Coombs, sont de médiation cellulaire. Elles relèvent d'une primo sensibilisation à l'allergène activant les lymphocytes T helpers et permettant la production de cytokines menant à la formation de lymphocytes T mémoires. Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, les lymphocytes T mémoires spécifiques de ce dernier s'activent et sécrètent des cytokines permettant le recrutement de cellules T effectrices.

La présentation de l'allergène aux lymphocytes T repose sur trois principaux modèles présentés dans la figure 1 impliquant les cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

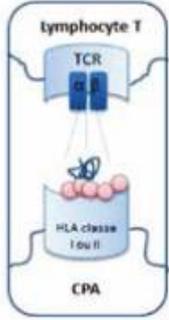
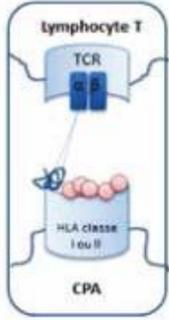
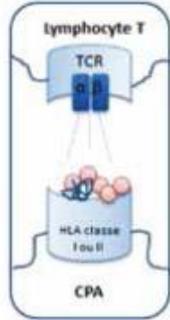
	Modèle haptène/prohaptène	Concept p-i Interaction pharmacologique	Modèle de répertoire du soi modifié
Mécanisme	Liaison covalente à un peptide du soi = néo-antigène	Liaison non covalente directement au HLA ou au TCR. Cette réaction peut survenir lors de la première exposition	Liaison non covalente au sein du sillon de liaison au peptide
Schéma			
Exemples	β -lactamines (liaison à l'albumine), AINS, sels de platine, anticorps monoclonaux, myorelaxants, métaux	β -lactamines, quinolones, AINS, produits de contraste, carbamazépine, allopurinol, abacavir	

Figure 1 : Physiopathologie des hypersensibilités médiées par les lymphocytes T d'après Serrier et al (5)

La littérature décrit des délais de survenue de HSR immunoallergiques allant de 1 jour à plusieurs semaines après une première exposition à l'allergène. Cependant, des articles récents décrivent un délai de survenue des HSR immunoallergiques dès 6 heures après l'exposition à l'allergène (5,7,17,18).

Le tableau 3 reprend les principales toxidermies immunoallergiques de type IV ainsi que les principaux médicaments impliqués dans leur survenue.

Tableau 3 : Principaux médicaments retrouvés dans les toxidermies immunoallergiques de type IV d'après Nicolas (1), Baldo et al (9), Pillon (14), Bourrain (15), Tehrany et al (17), Brockow et al (20)

Toxidermie	Délai de survenue	Principaux médicaments impliqués
Photoallergie de contact ou systémique	1 à 3 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Kétoprofène par voie topique (lésions bulleuses, pseudo-érythème polymorphe) : risque de réactions croisées avec l'octocrylène (photoprotecteur) notamment, - Piroxicam (lésions photodistribuées, pseudo-dysidrose) : risque de réactions croisées avec l'acide thiosalicylique
PEAG	1 à 12 jours : <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 jours pour les antibiotiques • 7-12 jours pour les autres médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, lamotrigine) - Antibiotiques (sulfamides, fluoroquinolones, β-lactamines (amoxicilline), macrolides (pristinamycine)) - Antiviraux (abacavir, névirapine) - Autres : allopurinol, sulfasalazine, diltiazem, terbinafine
SDRIFE	Si primo exposition, 5 à 10 jours sinon, quelques heures	<ul style="list-style-type: none"> - Principalement les β-lactamines (aminopénicillines) - Autres : allopurinol, bortézomib, aminophylline
Erythème pigmenté fixe	Si primo exposition, 5 à 14 jours sinon, dans les 30 minutes à 96 heures	Sulfamides, AINS, paracétamol, tétracycline, barbituriques, pseudoéphédrine, carbamazépine
Erythème polymorphe	5 à 14 jours	Sulfamides, antiépileptiques, allopurinol
Exanthème maculo-papuleux	Si primo exposition, 4 à 21 jours sinon, 24 à 48 heures	Aminopénicillines, céphalosporines, sulfaméthoxazole, antiépileptiques, PCI, AINS
SSJ/NET	4 à 28 jours Environ 10 jours	Antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), allopurinol, sulfonamides, névirapine, AINS dérivés de l'oxicam
DRESS Syndrome	2 à 8 semaines voire 48 heures pour les quinolones/PCI	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotiques (aminopénicillines, fluoroquinolones, macrolides, sulfonamides), - Antiviraux (névirapine, abacavir), - AINS (célecoxib, ibuprofène), - Antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne) - Autres : hydroxychloroquine, terbinafine, diltiazem, allopurinol

b) Toxidermies et hypersensibilités non-immunoallergiques (HSNA)

Les hypersensibilités de mécanisme physiopathologique non-immunoallergique (HSNA) - aussi appelées pseudo-allergies, intolérances, idiosyncrasies - représentent 90 % des hypersensibilités médicamenteuses. Généralement, ces réactions sont prévisibles, doses-dépendantes et leurs délais de survenue sont majoritairement courts (HSI non immunoallergiques). Elles dépendent de l'immunité innée et n'impliquent pas d'allo-immunisation.

Leur mécanisme physiopathologique peut s'expliquer par une histamino-libération non spécifique (HLNS) ou par un mécanisme toxique.

i. L'histamino-libération non spécifique (HLNS)

Lors d'une histamino-libération non spécifique, les propriétés pharmacologiques du médicament activent de manière aspécifique les mastocytes et les PNB entraînant la libération de l'histamine et de la tryptase qu'ils contiennent. Cette réaction est conditionnée par plusieurs paramètres comme la dose ou la quantité de médicament, sa vitesse de perfusion ainsi qu'un terrain histamino-libérateur (terrain atopique, urticaire chronique, stress...) (4). Elles sont de symptomatologie très proche des HSI immunoallergiques non graves (absence d'anaphylaxie avec les réactions d'HSNA).

Décrit en 2015, le récepteur non sélectif MRGPRX₂ est présent à la surface de mastocytes peuplant certains tissus conjonctifs notamment au niveau de la peau mais également au niveau des PNB (selon leur état d'activation) et sur les polynucléaires éosinophiles (PNE). Ce récepteur peut être activé par différents peptides ou différentes molécules aux propriétés cationiques et hydrophobiques dont certains peptides médicaments (liste non exhaustive dans le tableau 4) entraînant une dégranulation mastocytaire ainsi que la libération d'histamine et de tryptase menant à des signes cliniques similaires à ceux retrouvés dans les HSA IgE médiées (figure 2). La principale problématique est la difficulté de différencier les réactions d'HSA et d'HSNA lors de la réalisation de tests allergologiques. Ainsi, le patient peut se voir contre-indiquer, à tort, un médicament (21–24).

Néanmoins, d'autres mécanismes peuvent être impliqués dans une réaction d'histamino-libération aspécifique. Par exemple, les produits de contraste iodés (PCI) peuvent provoquer

cette HSNA par leur liaison au récepteur MRGPRX₂ ou par l'action de l'osmolarité de leur solution sur la membrane des cellules (25,26).

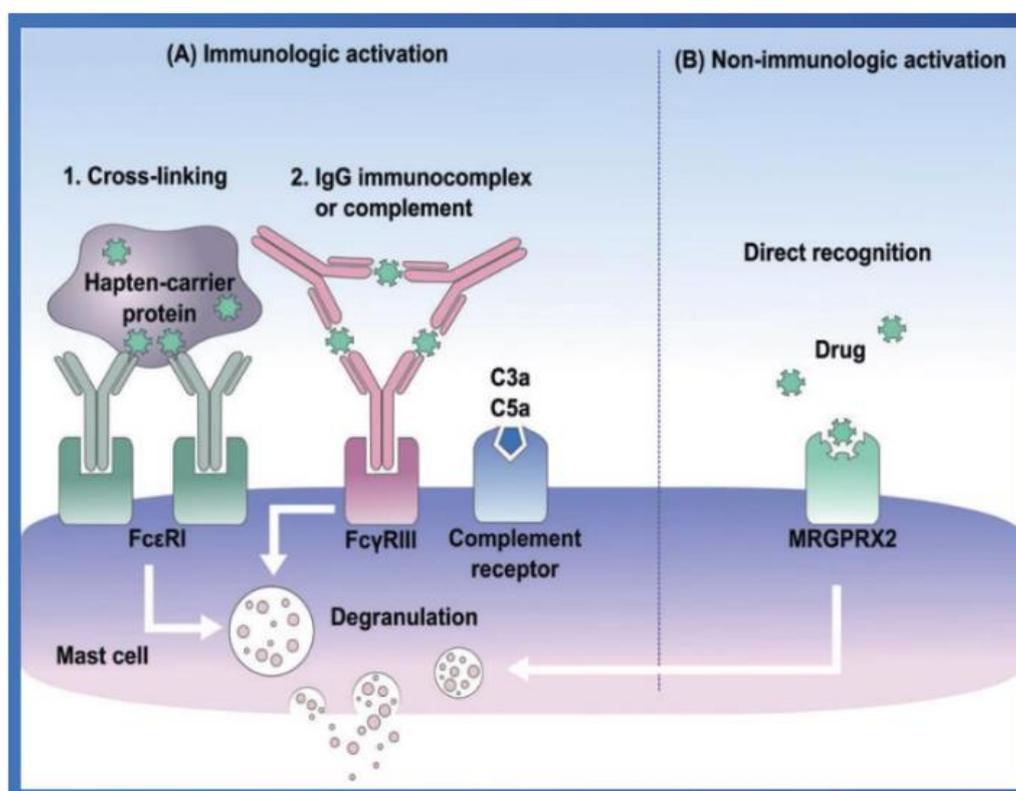


Figure 2 : Mécanismes d'HSI immunoallergique et d'histamino-libération non immunoallergique selon Nosbaum et al (27)

Tableau 4 : Liste non exhaustive des médicaments susceptibles d'activer MRGPRX₂ selon Spoerl (22)

Substances actives
Icatibant
Cétorélix
Leuproréline, sermoréline
Somatostatine
Myorelaxants dérivés de l'ammonium quaternaire, par exemple, rocuronium, mivacurium, cisatracurium, atracurium
Fluoroquinolones, par exemple, ciprofloxacine, moxifloxacine, lévofloxacine, ofloxacine
Opiacés, par exemple, morphine, péthidine
Vancomycine
Produits de contraste iodés, par exemple, méglumine, amidotrizoate, ioméprol, iopamidol
Phénothiazines, par exemple, oxomérazine, lévomépromazine
Antifongiques, par exemple, terbinafine, kétoconazole
Aminoglycoside, par exemple, gentamicine
Sulfamidés, par exemple, sulfaméthoxazole
Polymyxine B, polymyxine E

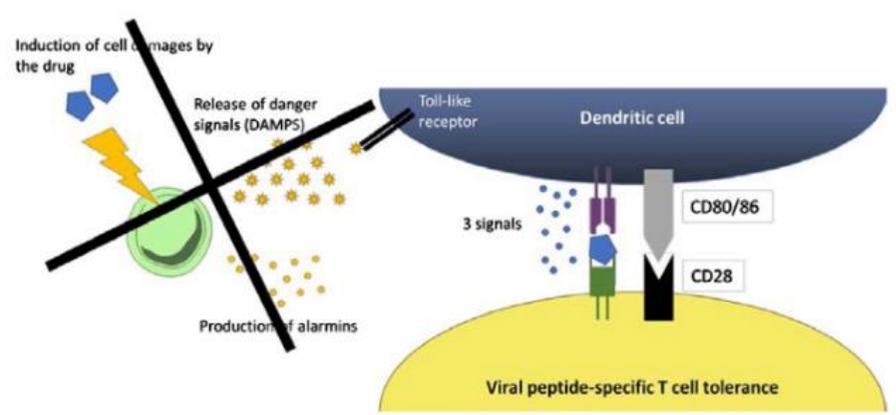
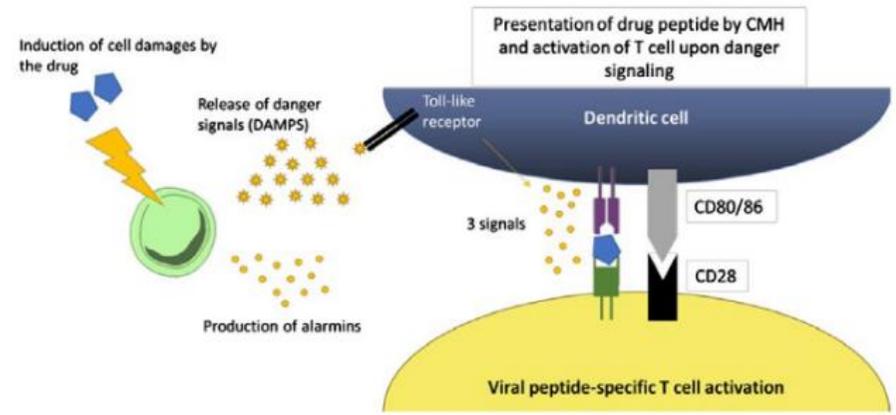
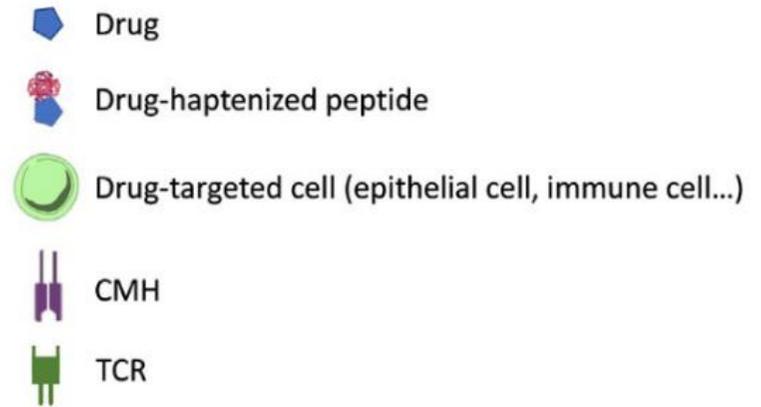
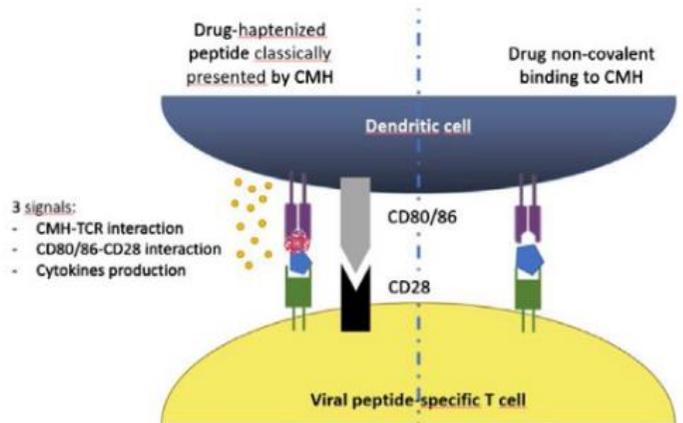
ii. L'effet toxique

L'effet toxique peut être dû au principe actif d'un médicament, à ses métabolites ou à certains de ses excipients. De nombreux exemples (liste non exhaustive) sont décrits dans la littérature :

- Lié à la pharmacodynamie du médicament, comme par exemple :
 - Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et inhibition de l'enzyme Cox-1 entraînant un détournement du métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des leucotriènes,
 - Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et apparition d'angioœdèmes bradykiniques en bloquant la dégradation de cette dernière.
- Lié à une virose concomitante à la prise médicamenteuse : l'apparition d'une éruption cutanée (comme par exemple, un exanthème maculo-papuleux transitoire lors d'un traitement par amoxicilline et une infection à Epstein-Barr Virus (EBV)) est liée à la stimulation du système immunitaire par le pathogène. Plusieurs hypothèses quant au mécanisme physiopathologique menant à cette affection cutanée sont à ce jour proposées (figure 3) (28):
 - La liaison du peptide médicament au TCR et/ou CMH des lymphocytes T mémoires spécifiques du virus par un mécanisme haptène-dépendant ou selon le modèle p-i,
 - L'hypothèse du danger : la présentation de l'antigène en l'absence de danger induit une tolérance qui devient une réponse immunitaire complète lors de la présence d'un signal de danger.

1. Hapten hypothesis

2. *p-i* concept



3. Danger hypothesis

Figure 3 : Potentiels mécanismes immunologiques impliqués dans la survenue d'une toxidermie lors d'une infection virale d'après Anci et al (28)

- Lié à une phototoxicité résultant d'une réaction photochimique. L'éruption cutanée de type "coup de soleil" dépend de la capacité du médicament à absorber des photons (présence d'un chromophore). Le médicament ainsi activé par la lumière va induire une toxicité directe par formation de radicaux-libres sur les zones photo-exposées (29). Les molécules principalement concernées sont l'amiodarone, les cyclines et les fluoroquinolones (15). Ce mécanisme fait partie des photosensibilités mais est à différencier de la photoallergie impliquant une allo-immunisation (figure 4).
- Lié à un « photorecall » avec l'apparition d'une éruption phototoxique résultant d'une exposition à la lumière préalable à la prise médicamenteuse. Les molécules principalement concernées sont le méthotrexate, certains anticancéreux (gemcitabine, étoposide, cyclophosphamide, paclitaxel) ainsi que certains antibiotiques (tobramycine, ciprofloxacine, gentamicine etc.) (15,30).

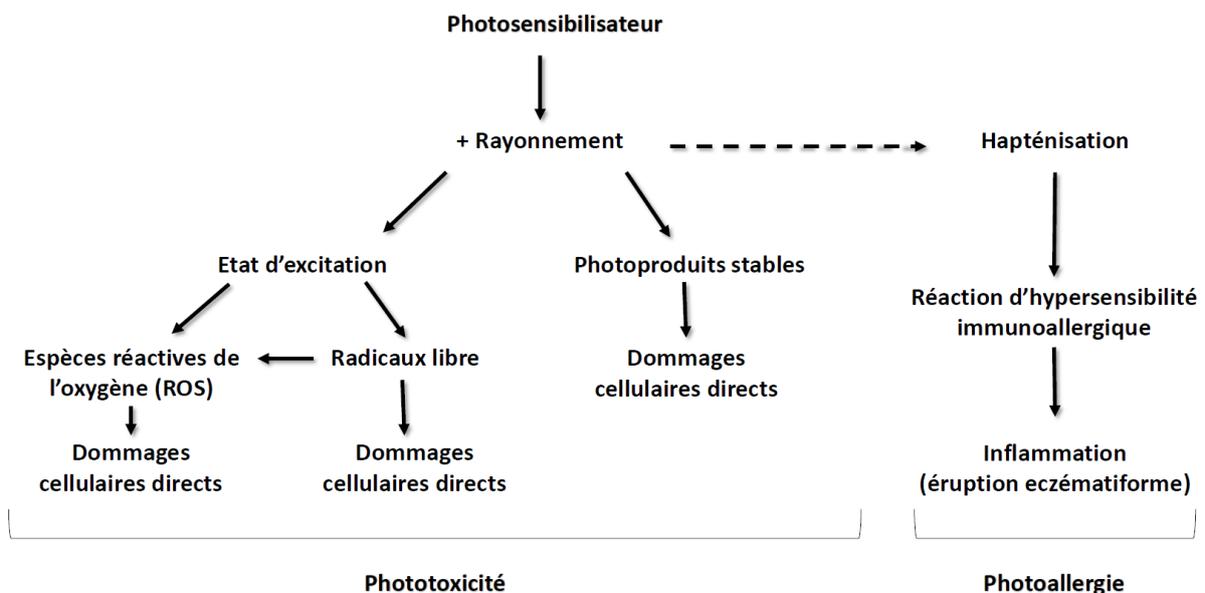


Figure 4 : Principaux mécanismes associés aux réactions de photosensibilité d'après Hofmann et al (31)

- Lié à des médicaments anticancéreux (32) :
 - o Syndrome mains-pieds (SMP) avec les chimiothérapies (doxorubicine liposomale pégylée, capécitabine, docétaxel cytarabine 5-fluouracile (5-FU), tégafur) et les thérapies ciblées (sunitinib, sorafénib, axitinib, cabozantinib, régorafénib, lenvatinib etc.),
 - o Éruption acnéiforme ou éruption papulo-pustuleuse avec, principalement, certaines thérapies ciblées inhibitrices de l'EGFR, de MEK ou de mTOR

(cétuximab, tramétinib, évérolimus etc.) et dans une moindre mesure avec certaines chimiothérapies (notamment les taxanes),

- Prurit avec les chimiothérapies, les thérapies ciblées, l'immunothérapie, l'hormonothérapie.

- Réactions au point d'injection entraînant l'apparition de placards inflammatoires, souvent liées aux paramètres de la perfusion (vitesse, concentration du médicament, température, solvant etc.).

II. Exploration des hypersensibilités médicamenteuses (9,33–36)

Le bilan allergologique repose sur une démarche d'imputabilité (interrogatoire, frise médicamenteuse, implication du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), score spécifique de la toxidermie) conditionnant la réalisation de tests *in vivo* (cutanés et/ou de provocation) voire de tests *in vitro* (biologiques). Ces investigations permettent d'étudier le mécanisme d'HSA et de rechercher d'éventuelles réactions croisées.

Le choix des tests allergologiques à réaliser varie en fonction de la chronologie de survenue (HSI ou HSR) et du type d'évènement indésirable (figures 5 et 6).

Cas particuliers :

- Dans le cas d'une réaction anaphylactique, un interrogatoire est systématiquement réalisé ainsi que, si cela est techniquement possible, des tests biologiques (dosage de la tryptase et de l'histamine voire recherche d'IgE spécifiques avec un test d'activation des basophiles). Selon l'intensité de la réaction, le clinicien peut également décider de réaliser des tests cutanés spécifiques des HSI (prick-tests ± IDR) (1,37) ;
- Dans le cas d'un DRESS syndrome, les tests réalisés dépendent de la gravité de l'évènement indésirable :
 - Formes légères à modérées (résolution en moins d'1 mois, pas de défaillance multiviscérale, pas de passage en réanimation) : patch-tests et IDR réalisables, possible test de réintroduction pour les médicaments de faible imputabilité,
 - Formes sévères (éosinophilie, défaillance multiviscérale) : seuls les patch-tests sont réalisés ;
- Au CHU de Lille, en cas de PEAG, un prick-test et une IDR sont réalisés (figure 6).

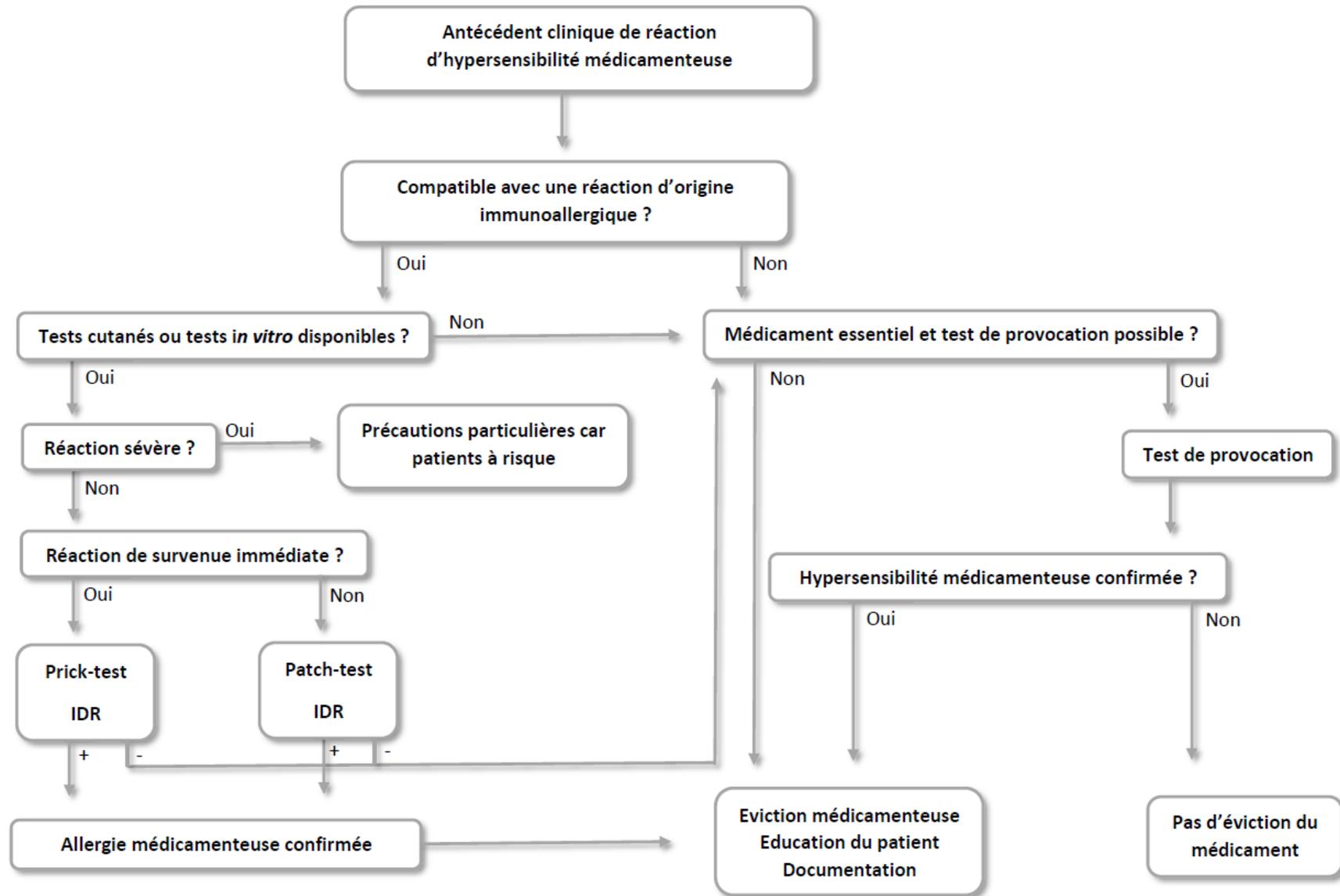


Figure 5 : Algorithme général pour la réalisation des tests pour suspicion de toxidermie immunoallergique d'après Brockow et al (36)

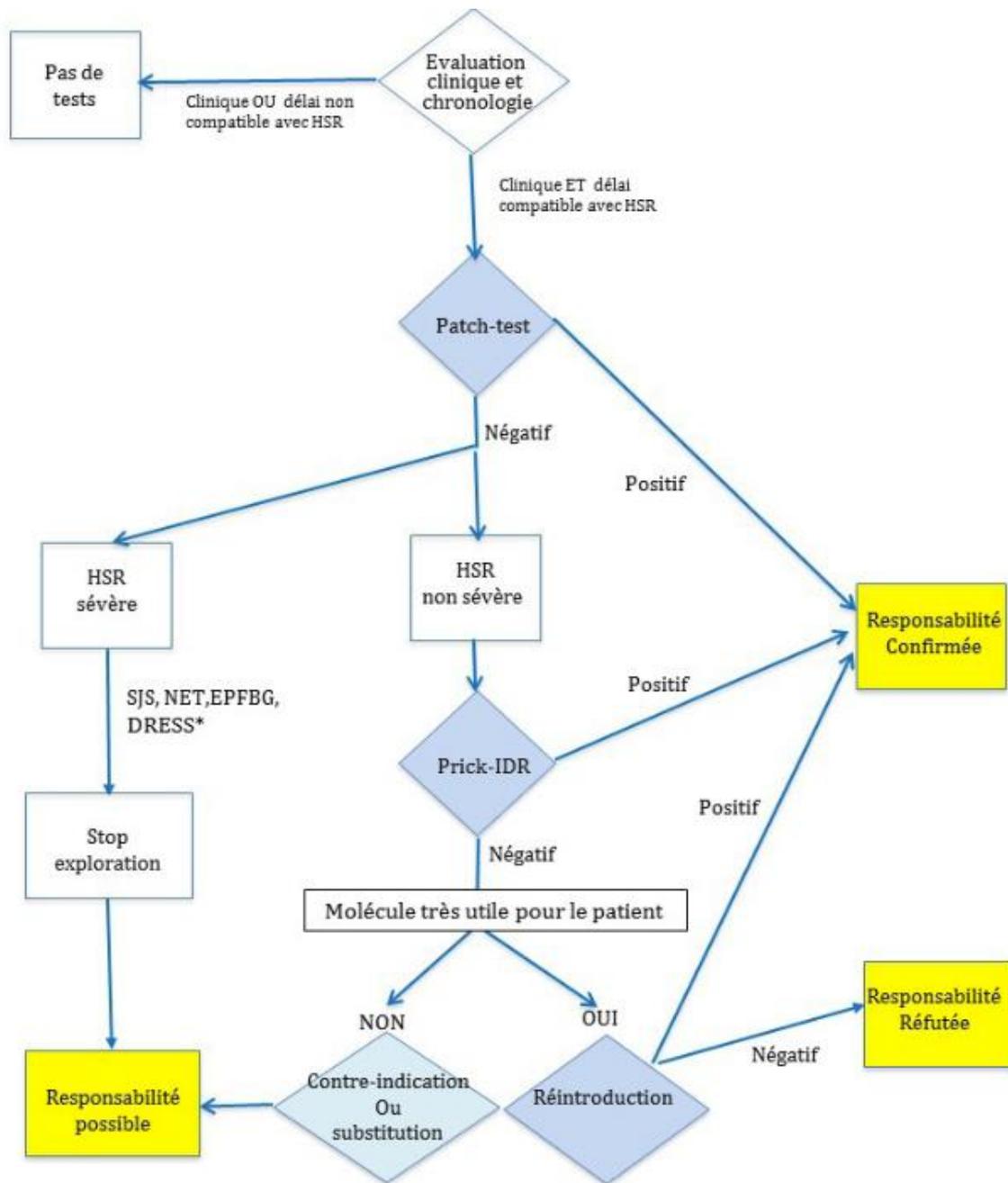


Figure 6 : Algorithme pour la réalisation des tests pour suspicion d’HSR immunoallergique selon les recommandations de l’ESCD (34)

Les tests d’exploration allergologique doivent être idéalement réalisés après l’arrêt de certains médicaments, présentés dans le tableau 5, qui pourraient interférer avec leurs résultats.

Tableau 5 : Intervalle recommandé d'arrêt de certains médicaments avant la réalisation des tests d'exploration allergologique

Médicament	Intervalle recommandé sans médicament	Spécificités	Au CHU de Lille
	D'après Heinzerling et al (35), Deruaz et al (38) et Garvey et al (39)		
Corticoïdes d'usage local	Minimum 7 jours	/	Eviction de la zone de test
Corticoïdes systémiques	3 jours à 3 semaines selon la posologie	Si fortes doses : à réévaluer par le clinicien au cas par cas selon la balance bénéfique/risque	Généralement non arrêtés, à réévaluer au cas par cas 3 jours avant les prick-test et les IDR
Antihistaminiques	5 jours	/	Pas d'influence pour l'étude des réactions d'HSR et sur les patch-tests
Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques de type phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine...)	2 semaines	A réévaluer par le clinicien au cas par cas selon la B/R	Maintenus
<i>β</i> -bloquants, IEC	/	<i>Influence sur les tests non prouvée in vivo</i> <i>Mauvaise balance bénéfique/risque : risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire (40)</i>	<i>Prise précédent les tests non administrée</i>
Immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine...)	/	<i>Mauvaise balance bénéfique/risque</i> <i>N'empêche pas les tests de se positiver (41)</i>	<i>Dupilumab, anti IL-4, anti-TNF : tests réalisés avant l'administration</i>

a) Démarche d'imputabilité

Un interrogatoire médicamenteux auprès du patient et de son entourage médical et/ou familial et clinique permettent de réaliser une frise médicamenteuse et d'établir une liste de molécules suspectes selon le délai de survenue ou les comorbidités du patient (par exemple : exanthème et amoxicilline/co-infection à EBV). Dans la situation où l'évènement indésirable apparaît après l'arrêt du médicament, il faudra considérer sa non-imputabilité si le délai de survenue est supérieur à cinq fois sa demi-vie d'élimination. De plus, la date d'apparition de l'évènement indésirable correspond à celle des premiers symptômes qui n'est pas systématiquement la même que celle de l'atteinte cutanée. Enfin, il existe des scores spécifiques à certains types de toxidermie comme l'EuroSCAR pour la PEAG, le RegiSCAR pour le DRESS syndrome ou des symptômes cliniques plus spécifiques comme le signe de Nikolsky dans le SSJ ou la NET.

Le CRPV local peut être contacté, permettant d'obtenir un avis complémentaire sur la responsabilité d'un ou plusieurs médicaments grâce la méthode d'imputabilité française dite méthode Bégaud qui se base sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques (42). L'accès aux bases nationale (BNPV) et internationale (VigiLyze®) de pharmacovigilance ainsi que l'étude de revues de la littérature permettent de spécifier et préciser l'existence de cas similaires.

b) Délai de réalisation des tests

Aucun consensus international n'existe quant au délai précis, minimal et maximal, qui doit être respecté entre la survenue de l'évènement et la réalisation des tests cutanés d'exploration allergologique (tableau 6). De plus, la très grande majorité des études menées à ce jour portent sur des réactions d'HSI immunoallergiques.

Dès les années 90, il a été mis en évidence un risque d'augmentation des faux négatifs (FN) en cas de réalisation trop précoce ou trop tardive des tests cutanés. En effet, et notamment à la suite d'une réaction d'HSI, il existe une période d'anergie due à une hyporéactivité spécifique et transitoire de la peau jusqu'à environ 4 semaines après la résolution de la toxidermie. Ce mécanisme, encore mal expliqué, serait la conséquence d'une "consommation" des IgE ou d'un "épuisement" des granules des mastocytes lors d'une réaction sévère (38,43). De plus, en cas de réalisation trop tardive des tests (à plus de 6 mois-1 an de l'évènement indésirable),

une diminution des taux d'IgE spécifiques pourrait également fausser les résultats (17). Par exemple, A. Barbaud cite dans ses recommandations publiées en 2019 plusieurs études montrant une perte de réactivité cutanée chez respectivement 50 % et 62,5 % des patients ayant présenté une réaction d'HSI aux β -lactamines ou aux céphalosporines 1 à 5 ans après la réalisation des premiers tests immunoallergologiques (37).

Aucune limite de temps n'a pu être établie du fait de la disparité des résultats des différentes études menées selon le médicament impliqué et le type d'HSA (44). Néanmoins, les auteurs s'accordent quant à la nécessité de réaliser de nouveaux tests à distance en cas de négativité de ces derniers s'ils sont réalisés trop précocement.

Cas particulier du DRESS Syndrome : plusieurs auteurs conviennent quant à l'obligation d'attendre 6 mois après la résolution complète de l'évènement indésirable avant de réaliser les tests cutanés d'exploration allergologique afin de minimiser le risque de réactivation ou de récurrence (2,38).

Tableau 6 : Liste non exhaustive des principaux articles proposant des délais minimum et maximum entre la survenue de la toxidermie et la réalisation des tests cutanés d'exploration allergologique (13,17,33,39,45,46)

Auteur(s)		Délai minimal	Délai maximal
Barbaud & al ESCD – (2001)		6 semaines après la résolution de la toxidermie	6 mois après la survenue de la toxidermie
Barbaud (2014)		4 semaines après la résolution de la toxidermie	1 an après la survenue de la toxidermie
Garvey & al EAACI – (2019)		4 à 6 semaines après la résolution de la toxidermie	1 à 4 mois après la résolution de la toxidermie
		3 à 6 semaines après la survenue de la toxidermie	Aucun
Romano & al EAACI – (2019)	HSI	<i>Délai estimé de résolution des symptômes cliniques et permettant l'élimination du médicament suspect/ des médicaments antiallergiques.</i>	<i>De par une décroissance des IgE spécifiques avec le temps, les tests doivent être réalisés rapidement après les 3 à 6 semaines.</i>
Travail sur les β -lactamines		4 semaines après la résolution de la toxidermie	
	HSR	<u>DRESS</u> : 6 mois après la guérison de la toxidermie et après la vérification de l'absence de réactivation d'un virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, EBV, CMV) 4 à 6 semaines après la survenue de la toxidermie	<i>Non mentionné</i>
Broyles & al AAAAI - (2020)	Anaphylaxie	<i>Risque de FN dus à l'épuisement mastocytaire et à la période réfractaire</i>	<i>Non mentionné</i>
	Pathologie grave (cancer...)	2 à 3 semaines après la survenue de la toxidermie <i>Risque important de FN</i>	<i>Non mentionné</i>
Roux & al AAAAI - (2022)		4 mois maximum après la survenue de la toxidermie	
Travail sur la NET		<i>Délai estimé, permettant d'augmenter la sensibilité des tests</i>	<i>Non mentionné</i>

c) Tests cutanés allergologiques (*in vivo*)

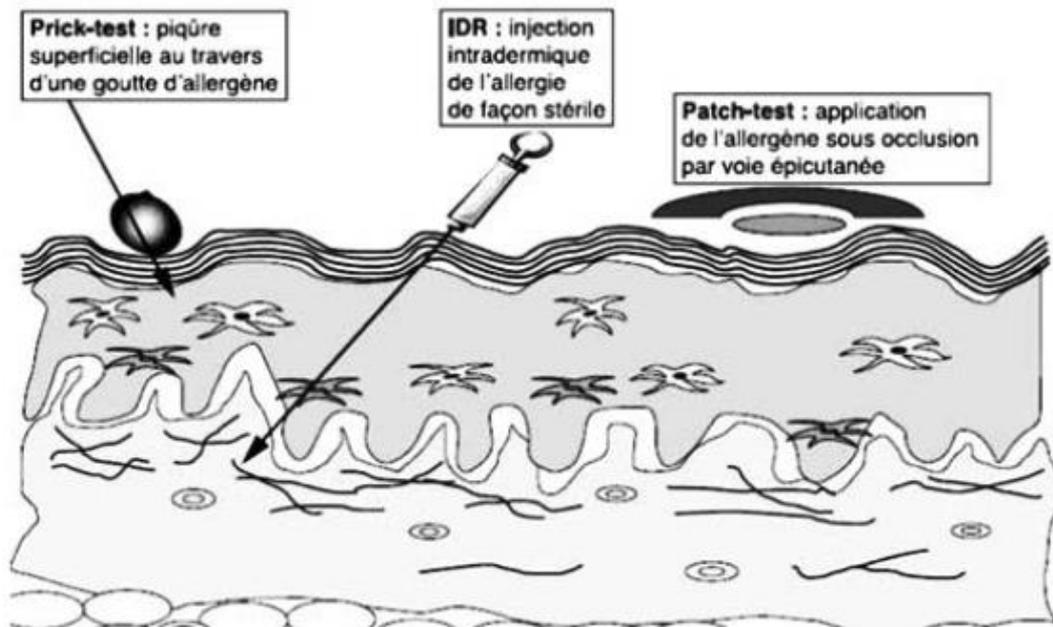


Figure 7 : Les 3 tests cutanés allergologiques de référence d'après Nobile et al (47)

i. Prick-test (9,13,17,33–37)

Le prick-test est une piqûre réalisée dans la couche superficielle du derme au travers d'une goutte d'allergène au niveau de la face antérieure de l'avant-bras ou du dos du patient à l'aide de lancettes à usage unique (figure 7).

Chaque allergène est injecté à différentes concentrations (en mg/ml) de la solution pure en commençant généralement à 10^{-3} jusqu'à 10^1 . Les dilutions les plus importantes sont utilisées dans les événements indésirables de sévérité modérée à importante. Ces préparations sont réalisées à partir de n'importe quelle forme galénique commercialisée (comprimé, gélule, injectable, forme topique). Chaque injection d'un nouvel allergène doit respecter un intervalle de 2 cm afin d'éviter tout résultat croisé. Un témoin positif (valide la méthodologie d'application) et un témoin négatif (vérifie l'absence de dermographisme) sont respectivement réalisés à l'aide de solutions d'histamine à 10 mg/ml ou de phosphate de codéine à 90 mg/ml et de sérum physiologique (figure 8).

La lecture (figure 9), soit l'observation de l'apparition d'une papule > 3 mm et d'un érythème > 10 mm et/ou d'une papule et d'un érythème égaux à au moins 50 % du témoin positif, est faite 15 à 20 minutes après la réalisation du test.

Ce test est utilisé dans les suspicions d'HSI car il permet d'activer les IgE spécifiques de l'allergène à son point d'application.

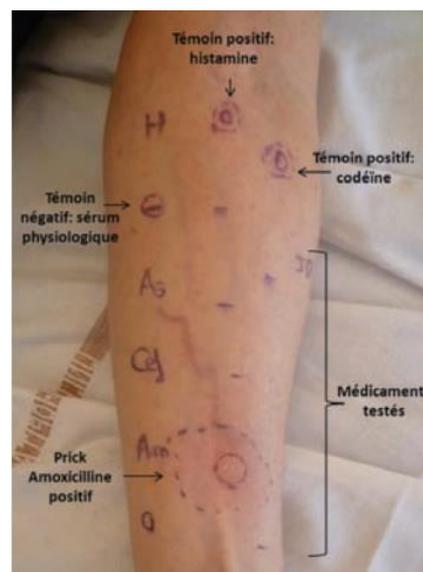
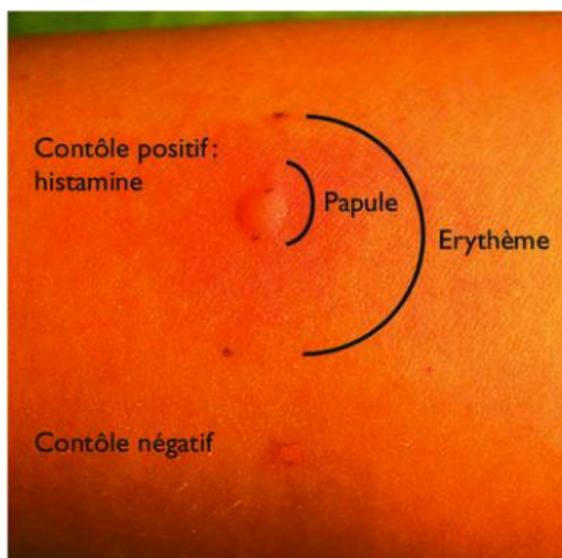


Figure 8 (à gauche) : Témoins positif et négatif lors de la réalisation d'un prick-test d'après Deruaz et al (38)

Figure 9 (à droite): Prick-test suite à une suspicion d'HSA à l'amoxicilline d'après Nicolas (1)

ii. Patch-test (9,13,17,18,33,34,36,37)

Le patch-test ou test épicutané consiste à appliquer l'allergène, de manière occlusive, au niveau de l'épiderme (figure 7). Ils peuvent être disponibles en tant que dispositifs médicaux commerciaux ou être préparés au sein du préparatoire d'une Pharmacie d'Usage Intérieur (PUI).

Le médicament suspecté est dilué, à partir de sa forme commerciale, à 20 ou 30 % dans de la vaseline, du chlorure de sodium à 0,9 % ou de l'eau selon sa stabilité afin d'obtenir une concentration de substance active proche de 10 %. Cette préparation est réalisée à partir de n'importe quelle forme galénique commercialisée. En cas de préparation réalisée à partir de la matière première du principe actif ou de l'excipient, ils sont dilués afin d'obtenir une concentration proche de 10 % dans de la vaseline et si possible dans de l'eau ou de l'alcool. Dans les suspicions de toxidermies sévères comme le DRESS syndrome, le SSJ/ NET il est recommandé réaliser ces tests à des dilutions croissantes à 0,1 % puis de 1 % à 10 % de la substance active en cas de négativité (33). Cette préparation est ensuite appliquée sur un disque en papier filtre ou une bande dans une chambre d'occlusion avant d'être apposé sur la

partie supérieure du dos ou sur la face antérieure de l'avant-bras du patient pendant 48 heures. Dans le cas d'un érythème pigmenté fixe (EPF), le patch-test doit être placé sur une zone précédemment atteinte. Il n'existe pas de témoin positif ou négatif pour ce test.

La lecture est effectuée une première fois 20 minutes après l'apposition du patch afin de contrôler l'apparition d'une HSI puis à 48 heures, 72 heures et 7 jours. La positivité du test est conditionnée par son intensité allant de 0 à +++ décrits dans le tableau 7 et représentés sur la figure 10.



Figure 10 : Exemples de réactions aux patch-tests d'après Spiewak (48)

Tableau 7 : Score de réaction aux patch-tests d'après le groupe de dermato-allergologie de la SFD (34)

Clinique	Score	Conclusion
Aucun	0	Négativité du test
Petite macule érythémateuse	±	Test douteux
Erythème, infiltration, parfois papules	+	Test positif
Erythème, infiltration, papules, vésicules	++	Test fortement positif
Confluence des vésicules, bulles	+++	Test très fortement positif
	IR	Réaction irritante

Dans les suspicions de photoallergies, des photopatch-tests sont réalisés. Le principe est similaire à celui d'un patch-test classique (préparation, pose, lecture et cotation). Trois patch-tests contenant l'allergène suspecté sont apposés : un exemplaire témoin, un exemplaire exposé aux UVA à la dose conventionnelle de 5 J/cm² et un exemplaire exposé à une dose équivalente de 0,75 DEM en UVB. Le matériel utilisé doit être opaque afin d'éviter toute interférence avec la lumière naturelle. Une batterie standard de photoallergène a été proposée en 2008 par la Société française de photodermatologie (49).

Ce test est utilisé dans les suspicions d'HSR car il permet de présenter l'allergène aux LT qui lui sont spécifiques. Les recommandations européennes préconisent sa réalisation avant celle d'une IDR.

iii. IntraDermoRéaction (IDR) (9,13,17,33,34,36,37)

L'IDR est une injection intradermique stérile de 0,02 à 0,05 ml de la préparation contenant l'allergène suspecté, réalisée à partir d'une forme injectable, généralement au niveau de la face antérieure de l'avant-bras du patient à l'aide de seringues à tuberculine (figures 7 et 11).

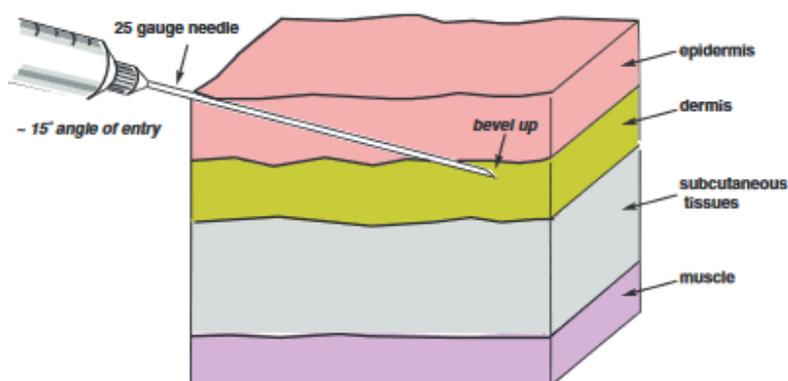


Figure 11 : Schéma représentant un test IDR d'après Baldo et al (9)

Chaque allergène est d'abord injecté à de très faibles concentrations, 10^{-5} à 10^{-1} de la solution pure stérile dans du sérum physiologique stérile phénolé (0,9 % de NaCl, 0,5 % de phénol), jusqu'à atteindre la concentration maximale non irritante spécifique du produit. Ces dernières ont été définies en 2013 pour un certain nombre de médicaments par l'ENDA et l'EEACI (50). Un témoin négatif et un témoin positif sont respectivement réalisés à l'aide de solutions de sérum physiologique stérile ou de sérum physiologique stérile phénolé à 0,5 % et d'histamine à la concentration de 1 mg/ml.

La lecture, soit l'examen du site d'injection, est réalisée en deux temps (figure 12) :

- La lecture immédiate de l'IDR réalisée à 15 minutes de l'injection permet d'écartier une HSI. Elle est considérée comme positive en présence d'une papule en peau d'orange (P_i) ≥ 3 mm à la papule initiale,
- La lecture retardée de l'IDR réalisée à 24 heures, 48 heures et 8 jours de l'injection permet d'étudier la survenue d'une HSR immunoallergique. Elle est considérée comme positive en cas d'infiltration et d'érythème.

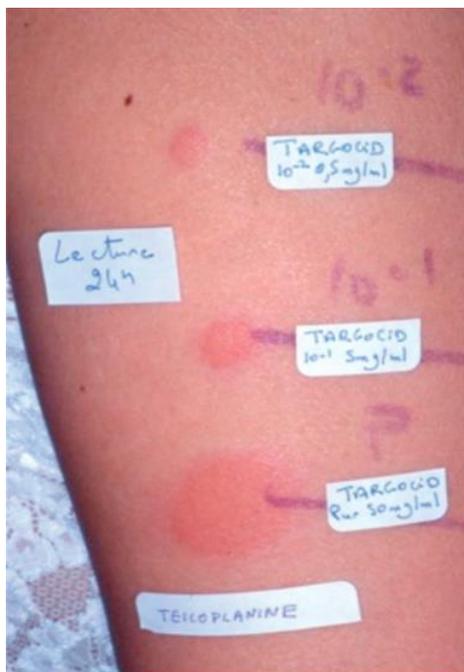


Figure 12 : Exemples de réactions aux IDR (51)

Ce test est utilisé dans les suspicions d'HSI et d'HSR, en complément de prick-tests ou de patch-tests. Il est contre-indiqué en cas de toxidermie grave comme une suspicion d'érythème polymorphe, de SSJ/ NET ou d'un DRESS syndrome.

d) Test de provocation (*in vivo*)

Le test de provocation consiste à réintroduire (per os ou par voie parentérale), l'allergène suspecté. Il n'est pas systématiquement réalisé et il est réservé aux patients ayant présenté une toxidermie de faible gravité ou aux médicaments/ excipients de faible imputabilité. Cependant, du fait de sa valeur prédictive négative proche de 90 %, il constitue un atout considérable dans l'arsenal diagnostique en cas de négativité des tests cutanés. La réintroduction du médicament s'effectue en une prise en milieu hospitalier après signature d'un consentement éclairé par le patient et il est suivi d'une surveillance allant de 3 à 7 jours (5).

Ce test est utilisé dans les suspicions d'HSI et d'HSR. Il est contre-indiqué en cas de toxidermie grave comme une suspicion de SSJ/ NET ou d'un DRESS syndrome.

e) Tests biologiques (*in vitro*) (9,52,53)

Les recommandations quant aux indications conditionnant la réalisation de tests biologiques dans le diagnostic d'une hypersensibilité médicamenteuse les placent rarement en première

intention. En effet, les tests cutanés et les tests de provocation constituent une alternative plus fiable (meilleure sensibilité et spécificité) et plus accessible (peu de laboratoires d'analyses biologiques réalisent certains de ces tests). Trois catégories de tests *in vitro* spécifiques des HSA existent :

- Le dosage des IgE totales ou spécifiques,
- Le dosage des médiateurs : tryptase et histamine,
- Les tests cellulaires : test d'activation des basophiles (TAB) et test de transformation lymphoblastique (TTL) ou tests de prolifération lymphocytaire (TPL).

D'autres analyses biologiques peuvent être réalisées afin d'étudier les diagnostics différentiels comme une étiologie infectieuse. Par exemple, la recherche d'EBV, du cytomégalo virus (CMV) ou du parvovirus B19 dans un exanthème maculo-papuleux, du virus de l'hépatite B (HBV) ou C (HCV) dans une urticaire, du virus de l'herpès (HSV) dans l'érythème polymorphe, de mycoplasmes dans le SSJ (33).

i. Tests biologiques et suspicion d'HSI immunoallergique

- Dosage des IgE totales : peu représentatif du fait d'un nombre important de potentielles interférences infectieuses, néoplasiques, de la préexistence de déficits immunitaires...
- Dosage des IgE spécifiques : ces tests utilisent des anticorps anti-IgE radiomarqués ou conjugués spécifiques de certains médicaments comme la pénicilline G, l'amoxicilline, l'insuline, la morphine, la chlorhexidine, le céfacylor. Par exemple, l'ImmunoCAP®, un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV), repose sur un immunodosage type "sandwich". L'allergène présent sur le DMDIV se lie aux IgE spécifiques du patient qui sont reconnus par des anticorps anti-IgE spécifiques marqués par une enzyme. Après incubation avec un réactif de développement puis interruption de la réaction, l'intensité de la fluorescence mesurée est proportionnelle à la concentration d'IgE spécifiques dans le sérum (54).
- Test d'activation des basophiles (TAB) : ce test permet de reproduire *in vitro* la réaction d'HSA en incubant les polynucléaires basophiles du patient avec l'allergène suspecté. En cas de présence dans le sérum du patient de PNB porteurs d'IgE spécifiques de l'allergène, leur contenu sera sécrété et leur phénotype membranaire va subir des

modifications comme la surexpression du marqueur CD203c et expression de CD63 analysées en cytométrie de flux (55).

- Dosage de la tryptasémie et l’histaminémie : recommandé 30 minutes, 2 heures et 24 heures après une réaction anaphylactique (1,9).

ii. Tests biologiques et suspicion d’HSR immunoallergique

- Recherche de facteurs de gravité tels qu’une éosinophilie, une atteinte viscérale (par exemple lors de la suspicion d’un DRESS syndrome) ou d’un terrain HLA.
- Test de transformation lymphoblastique (TTL) ou tests de prolifération lymphocytaire (TPL) : ce test mesure la réplication de l’ADN lors de la prolifération lymphocytaire spécifique à l’aide d’un marqueur radioactif : la base nucléotidique thymidine tritiée (56).

f) Performance des tests

La performance des tests d’exploration des réactions immunoallergiques est caractérisée par leur sensibilité (Se), leur spécificité (Spé) leur rapport de vraisemblance positif (RV+)/ négatif (RV-), leur valeur prédictive positive (VPP) et leur valeur prédictive négative (VPN) (38). Globalement, dans les toxidermies de suspicion d’HSA, les prick-tests présentent une faible sensibilité, une VPP moyenne et une VPN élevée. Les patch-tests ont une faible sensibilité mais ils sont bien tolérés (37). Le test de réintroduction, qui présente une VPN proche de 90 % notamment avec les antibiotiques (57), est considéré comme une référence mais n’est pas toujours réalisable du fait de la sévérité de la toxidermie (5,18). Le TAB présente une sensibilité variant de 22 à 86 % selon le médicament impliqué (37).

Au cours des réactions d’HSR immunoallergiques la performance des tests est influencée par plusieurs paramètres comme la nature de l’atteinte cutanée, le médicament impliqué ou les variants HLA du patient (34,38).

i. Selon le type de toxidermie

Le tableau 8 reprend l’intérêt de la réalisation des prick-tests, des IDR, des patchs-tests et des tests de provocation en fonction de certains types de toxidermies d’HSA.

Tableau 8 : Performance des tests immunoallergologiques selon le type de toxidermie d'après Barbaud (37), Barjon et al (58), Phillips et al (18), Serrier et al (5)

Toxidermie	Prick-test	IDR	Patch-test	Test de réintroduction
Choc anaphylactique	Utile	Utile	CI	CI
Urticaire ou angioœdème	Utile	Utile	Inutile	A réaliser en cas de tests cutanés négatifs
Exanthème maculo-papuleux	Utile	Potentiellement utile <i>Positif dans 6 à 36 % des cas</i>	Utile <i>Positif dans 10 à 40 % des cas</i>	A réaliser en cas de tests cutanés négatifs et faible imputabilité du médicament (rapport bénéfice/risque) VPN = 90 %
SDRIFE/ Syndrome du babouin	Potentiellement utile	Potentiellement utile <i>Peu de données</i>	Utile <i>Positif dans 52 à 82 % des cas</i>	A réaliser en cas de tests cutanés négatifs
Erythème pigmenté fixe	Pas de données	Pas de données	Utile si application au niveau des zones atteintes <i>Positif jusque dans 40 % des cas</i> Utile	A réaliser en cas de tests cutanés négatifs
PEAG	Pas de données	Potentiellement utile	<i>Positif dans 50 à 58 % des cas</i>	CI avec les médicaments de forte imputabilité
SSJ/ NET	Pas de données	CI avec les médicaments de forte imputabilité	Potentiellement utile <i>Rarement positif (9 à 23,5 % des cas)</i>	CI avec les médicaments de forte imputabilité
DRESS syndrome	Pas de données	A ne réaliser qu'en cas d'absolue nécessité avec les médicaments de faible imputabilité <i>Positif dans 64 à 100 %</i>	Utile <i>Positif dans 32 à 64 % des cas</i>	CI avec les médicaments de forte imputabilité

ii. Selon le médicament

Le tableau 9 expose l'influence de certains médicaments sur les résultats des tests cutanés ainsi que les mécanismes physiopathologiques associés lorsqu'ils sont connus.

Tableau 9 : Exemple de médicaments pouvant influencer les résultats des tests cutanés d'exploration immunoallergologique d'après Barbaud (37)

	Tests et causes	Médicaments concernés (liste non exhaustive)
Prick-test	Non fait car <u>trop de FP</u> par histamino-libération	Codéine
	<u>Risque important de FP</u> par histamino-libération	Spiramycine, érythromycine
	<u>Risque de FP</u> par histamino-libération	PCI, médicaments anesthésiants
IDR	Importance des concentrations utilisées propre à chaque médicament afin <u>d'éviter les réactions irritantes</u> et les <u>FN</u>	Concerne tous les médicaments mais bien décrit pour : Amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, glycopeptides, macrolides, quinolones, insulines, inhibiteurs de la pompe à protons, corticoïdes
Patch-tests	<u>Risque important de FP</u> : il est préférable d'utiliser de plus faibles concentrations (< 10 %) en substance active dans la préparation finie	Célecoxib, colchicine, captopril, chloroquine, misoprostol, desloratadine
	Résultats <u>presque systématiquement</u> négatifs	Salazopyrine, paracétamol, allopurinol
	<u>Risque important de réaction systémique</u> : débiter les tests avec une concentration finale de 1 % de substance active	Aciclovir, carbamazépine, pseudoéphédrine

iii. Selon le variant HLA du patient

Le tableau 10 présente l'association entre certains médicaments, certaines toxidermies d'HSR, les prédispositions génétiques du patient et la performance des tests.

Tableau 10 : Exemple de médicaments associés à des variants HLA prédisposant à la survenue de certains toxidermies d'HSR et performance estimée des tests allergologiques d'après Phillips et al (18)

Médicament	Type de réaction d'HSR	Allèle HLA	Population étudiée	Performance estimée des tests	
				VPP	VPN
Abacavir	Syndrome d'hypersensibilité	B*57:01	Caucasienne, africaine, afro-américaine	55 %	100 % (patch-tests)
Allopurinol	SSJ/ NET, DRESS	B*58:01	Caucasienne, chinoise	3 %	100 %
Carbamazépine	SSJ/ NET	B*15:02	Caucasienne, chinoise	3 %	100 %
Dapsone	DRESS	B*13:01	Australienne, chinoise, caucasienne	7,8 %	99,8 %

Objectif de l'étude

Décrire les délais de réalisation de tests d'exploration allergologique, associés aux résultats de ces derniers, lors d'une suspicion de toxidermie de type HSR immunoallergique à partir des cas des patients testés dans le service de dermato-allergologie du CHU de Lille entre 2019 et 2021.

Matériels et méthodes

I. Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, transversale, rétrospective et monocentrique des résultats des tests allergologiques (positifs ou négatifs) en fonction du délai de réalisation de ces derniers. Les patients inclus doivent avoir présenté au minimum un évènement de type toxidermie médicamenteuse de suspicion immunoallergique et doivent avoir débuté les tests suscités au sein du service de dermato-allergologie du CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2021.

II. Critères de l'étude

a) Enrichissement de la base de données du service de dermato-allergologie

Au CHU de Lille, le service de dermato-allergologie ainsi que le préparatoire de la PUI collaborent depuis 2015 sur une base de données recensant la réalisation des tests allergologiques dans le cadre d'une suspicion de toxidermie médicamenteuse. Au sein de cette collaboration, le préparatoire prépare les produits afin que le service de dermato-allergologie effectue les tests allergologiques propres à chaque patient selon le type d'évènement et le(s) médicament(s) suspecté(s). En parallèle, le CRPV enregistre les cas pour lesquels une étiologie iatrogène est suspectée.

Cette base de données, enregistrée sous le numéro CNIL DEC21-175, contient les informations suivantes :

- Date de réalisation des tests cutanés
- Identification patient (initiales, date de naissance, sexe)
- Toxidermie explorée
- Type de toxidermie suspectée (HSI ou HSR)
- DCI de(s) médicament(s) ou excipient(s) suspecté(s)
- Nom commercial, forme galénique, dosage, du produit utilisé pour la préparation des tests
- Détail des tests cutanés réalisés au préparatoire de la PUI : type et nombre de tests, solvant utilisé et concentrations préparées

- Test de provocation : réalisé ou non, doses
- Nombre total des préparations réalisées par la PUI
- Résultats des tests et conclusions

b) Critères d'inclusion et de non-inclusion

Dans un premier temps, les évènements inclus étaient tous ceux référencés dans la base de données pour lesquels les tests allergologiques ont débutés en 2019, 2020 ou 2021.

Les évènements exclus de la base de données initiale étaient ceux pour lesquels :

- Le patient n'était pas identifiable : il n'était pas retrouvé sur le logiciel de dossier de santé électronique (DSE) du CHU de Lille,
- Le type d'évènement indésirable n'était pas décrit,
- Le nom précis du médicament/excipient n'était pas connu,
- Les tests ont été réalisés en service de pneumo-immunoallergologie (pratique de réalisation des tests différente du service de dermato-allergologie).

Dans un deuxième temps et à partir d'une base de données enrichie à l'aide des critères suscités,

- Les évènements inclus dans cette étude étaient ceux pour lesquels :
 - Le délai de survenue était supérieur ou égal à un jour,
 - Le délai de survenue était inférieur à un jour mais un mécanisme de type HSR immunoallergique était retenu.
- Les évènements exclus de cette étude étaient ceux pour lesquels :
 - Le délai de survenue de l'évènement indésirable n'était pas connu ou n'était pas exact,
 - Le délai entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests allergologiques n'était pas connu,
 - Un mécanisme de type HSI était retenu,
 - Les tests n'étaient pas terminés pour au moins un médicament/ excipient suspecté (par exemple, il manquait un test de provocation),
 - Un doublon était identifié.

III. Données collectées

Afin d'exploiter ces données dans l'objectif de ce travail, il a été nécessaire de revenir sur les dossiers médicaux des patients via le logiciel de DSE du CHU de Lille et de rechercher les données suivantes :

- Les antécédents d'allergies médicamenteuses du patient avérées ou non (en dehors de celles recherchées),
- Nom des médicament(s)/excipient(s) testé(s) et leur classe ATC qu'ils soient suspectés directement dans la survenue de la toxidermie ou qu'ils soient testés à la recherche de réactions croisées,
- Le type d'évènement indésirable :
 - Liste complète des signes cliniques et biologiques
 - Comptabilisation des principaux types de toxidermies : éruption cutanée de tout type (œdèmes non inclus), éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse, urticaire, prurit simple, œdème (tout type), EPF, PEAG, SSJ/ NET, DRESS syndrome.
La présence de symptômes généraux/ systémiques, de signes biologiques ainsi que la survenue d'un choc anaphylactique ont également été comptabilisés,
- Le délai de survenue en jours entre l'instauration du ou des médicament(s)/ excipient(s) suspecté(s) et la survenue de l'évènement indésirable,
- Le délai en mois entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests allergologiques,
- L'existence d'une succession, c'est-à-dire une récurrence ou une aggravation de l'évènement indésirable lors de l'introduction d'un nouveau médicament,
- Le résultat des tests allergologiques pour chaque médicament/ excipient : prick-test, patch-test (lecture à 48 heures, à 72 heures et à 8 jours), IDR (lecture immédiate et retardée), test de réintroduction,
- Le résultat final des tests allergologiques codé comme positif dès lors qu'au moins un test allergologique l'était,
- La conclusion quant au mécanisme physiopathologique impliqué dans la survenue de l'évènement indésirable,
- La décision médicale quant à l'éviction du médicament ou non, c'est-à-dire le type de contre-indication.

IV. Statistiques

La population d'étude a été répartie en deux catégories :

- Les toxidermies spécifiques comprenant les DRESS syndromes, les EPF, les PEAG et les SSJ/ NET,
- Les autres toxidermies (hors toxidermies spécifiques) pour lesquelles chaque évènement indésirable a été catégorisé comme présentant des signes de gravité (cas graves) ou non (cas non graves) selon la description complète des signes cliniques et/ou biologiques.

a) Description générale de la base de données

Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence et pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées en médiane (min-max ; Q₁-Q₃) et arrondies à l'unité à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2021[®] (Redmond, USA).

Quand il existait des données manquantes pour une variable, l'information était présentée comme suit : (n/N) où n était le nombre de données disponibles pour une variable et N le nombre total de données (disponibles et manquantes) pour cette même variable.

Dans les cas où l'évènement indésirable était survenu dans l'enfance, il a été considéré que le délai entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests était supérieur ou égal à l'âge au moment de la réalisation des tests – 18 ans.

b) Comparaison des variables

La comparaison des variables qualitatives indépendantes a été effectuée grâce au test du Chi² de Pearson. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

Les tests ont été effectués sur le logiciel R (version 3.4.3 R core team (2017)).

i. Données comparées

Les données ont été comparées en fonction de deux paramètres distincts :

- Soit la nature de la toxidermie : la base de données enrichie codée par patient a été simplifiée et codée par évènement indésirable en ne gardant qu'une ligne de médicament testé afin de réaliser les tests statistiques. Lors d'une succession avec des délais différents entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests selon le médicament suspecté, seul le délai le plus court était conservé ;
- Soit le type de médicament suspecté (selon sa classe ATC), tous les médicaments testés à la recherche de réactions croisées ont été exclus.

ii. Répartition des délais

Chaque évènement indésirable a été codé selon le délai entre sa survenue et la réalisation des tests allergologique en fonction des recommandations appliquées au sein du service de dermato-allergologie du CHU de Lille :

- Délai court : inférieur à 4 semaines (exclus et décrits au cas par cas),
- Délai idéal : entre 4 semaines et 1 an,
- Délai long : supérieur à 1 an.

Pour les cas de DRESS syndrome, le délai entre la résolution de l'évènement indésirable et la réalisation des tests a également été codée selon les recommandations appliquées au sein du service de dermato-allergologie du CHU de Lille :

- Délai court : inférieur à 6 mois,
- Délai idéal : supérieur à 6 mois.

Résultats

Au total, 468 évènements indésirables exploitables concernant tout type de suspicion immunoallergique (HSI ou HSR), ont été recensés à partir de la base de données initiale. Après application des deuxièmes critères d'exclusion, la population d'étude finale se composait de 163 évènements indésirables survenus chez 151 patients et impliquant 670 médicaments testés (figure 13).

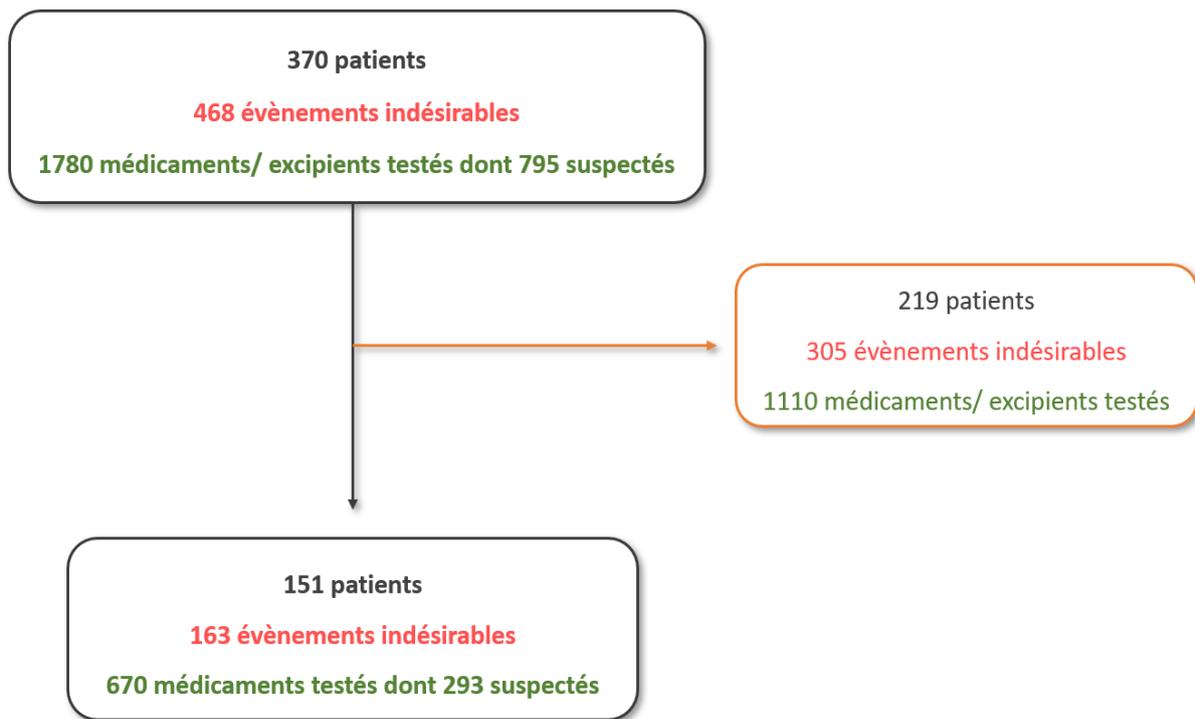


Figure 13 : Flow chart de l'étude

I. Population de l'étude : généralités

a) Tous les cas

i. Patients

L'âge médian des 151 patients lors de la réalisation de leur premier test allergologique était de 57 (min-max = 1-83 ; Q₁- Q₃= 43-69) ans. La majorité des évènements indésirables survenait chez des femmes avec une proportion de 63 % (95/151). Un antécédent d'allergie médicamenteuse, prouvé ou non, était décrit chez 23 % (35/151) des patients.

ii. Toxidermies

Les principaux types d'évènements indésirables décrits, non exclusifs entre eux, sont représentés sur la figure 14. Les signes cliniques/ biologiques accompagnés d'un astérisque (*) sont détaillés dans le tableau 11.

Le délai de survenue médian des 163 évènements indésirables était de 5 jours (min-max = 45 minutes-5 mois ; Q₁- Q₃ = 1-9 jours) après l'instauration des 293 médicaments suspectés.

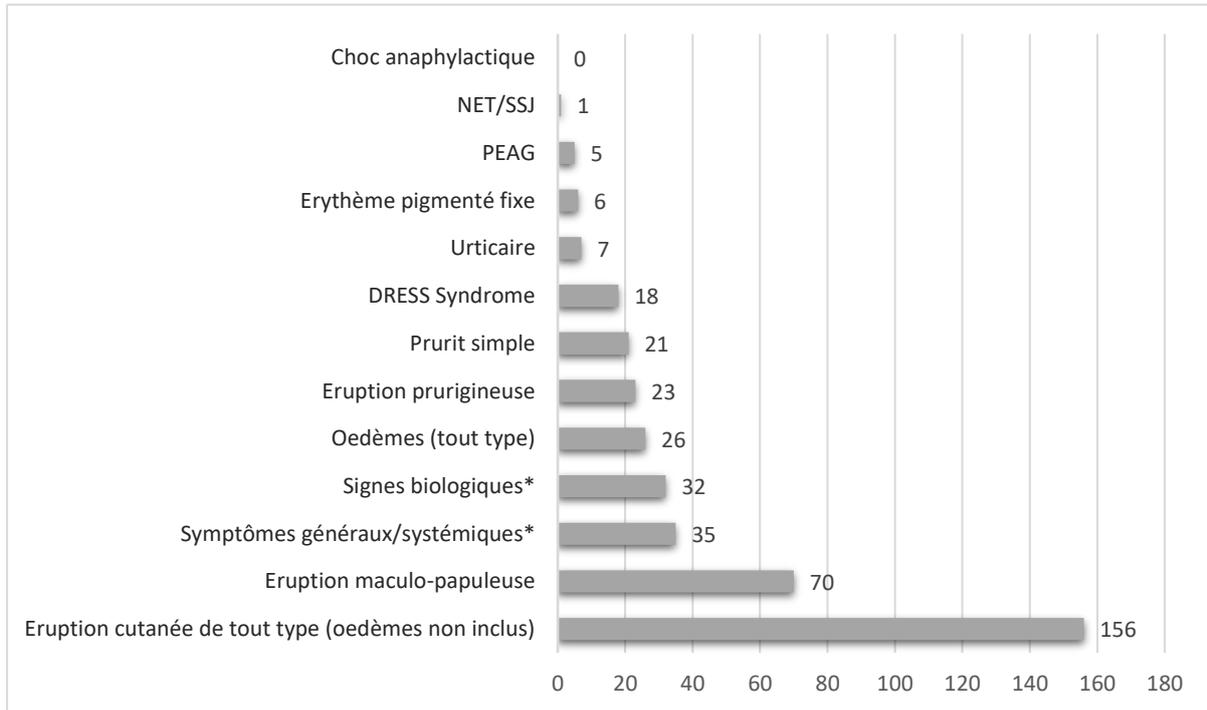


Figure 14 : Répartition des principaux signes cliniques/ biologiques observés en nombre de cas

Tableau 11 : Détail des symptômes généraux/ systémiques et des signes biologiques recensés en nombre d'occurrences par évènement

Signes généraux/ systémiques	N= 56 n (%)	Signe biologique	N = 55 n (%)
Hyperthermie	20 (36)	Eosinophilie	17 (1)
Sensation de brûlures	5 (9)	Insuffisance rénale aiguë	8 (15)
Altération de l'état général	3 (5)	CRP augmentée	6 (11)
Syndrome pseudo-grippal	2 (4)	Hyperleucocytose	5 (9)
Diarrhées	2 (4)	Cytolyse hépatique	5 (9)
Conjonctivite	2 (4)	Syndrome inflammatoire	3 (5)
Malaise	1 (2)	Atteinte hépatique sans précision	2 (4)
Dyspnée	1 (2)	Cholestase	2 (4)
Défaillance multiviscérale sans précision	1 (2)	Basophilie	1 (2)
Asthénie	1 (2)	Agranulocytose	1 (2)
Polyadénopathies	1 (2)	Lymphopénie	1 (2)
Tachycardie	1 (2)	Thrombopénie	1 (2)
SRIS (tachycardie et hypotension)	1 (2)	Augmentation de la créatinine	1 (2)
Hypotension	1 (2)	Elévation des GGT	1 (2)
Myalgies	1 (2)	Syndrome d'activation macrophagique	1 (2)
Gêne respiratoire	1 (2)		
Toux	1 (2)		
Pneumopathie à éosinophiles	1 (2)		
Symptômes ORL sans précision	1 (2)		
Céphalées	1 (2)		
Sténose digestive	1 (2)		
Hypoesthésie	1 (2)		
Oligo-anurie	1 (2)		
Paresthésie	1 (2)		
Radiculonévrite	1 (2)		
Douleur mandibulaire	1 (2)		
Goût métallique	1 (2)		
Chéilite	1 (2)		

iii. Médicaments

Sur un total de 670 médicaments testés, 44 % (293/670) étaient suspectés dans la survenue des évènements indésirables. Les 377 autres médicaments ont été testés à la recherche d'une réactivité croisée et donc exclus.

La répartition des 293 médicaments suspectés selon leur classe ATC est détaillée dans le tableau 12. Au total, parmi ces derniers, 23 % (67/293) ont présenté au minimum un résultat positif à un test allergologique.

Tableau 12 : Répartition des médicaments suspectés dans les évènements indésirables selon leur classe ATC

Code ATC	Dénomination	N = 293 n (%)
J01C	BETALACTAMINES : PENICILLINES	61 (20,8)
V08A	PRODUITS DE CONTRASTE IODES	29 (9,9)
J01F	MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES	25 (8,5)
J01D	AUTRES BETALACTAMINES	17 (5,8)
M01A	ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS	14 (4,8)
A02B	MEDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE RGO	13 (4,4)
J01X	AUTRES ANTIBACTERIENS	13 (4,4)
J01E	SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME	11 (3,8)
B01A	ANTITHROMBOTIQUES	11 (3,8)
N02B	AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES	9 (3,1)
J01M	QUINOLONES ANTIBACTERIENNES	7 (2,4)
N03A	ANTIEPILEPTIQUES	7 (2,4)
N02A	OPIOIDES	6 (2,0)
H02A	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES	5 (1,7)
L04A	IMMUNOSUPPESSEURS	5 (1,7)
N05B	ANXIOLYTIQUES	5 (1,7)
P01B	ANTIPALUDIQUES	4 (1,4)
J04A	ANTITUBERCULEUX	4 (1,4)
M04A	ANTIGOUTTEUX	4 (1,4)
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	4 (1,4)
V08C	PRODUITS DE CONTRASTE POUR IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	3 (1,0)
L01F	ANTICORPS MONOCLONAUX ET CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENTS	3 (1,0)
L01X	AUTRES ANTINEOPLASIQUES	3 (1,0)
L01A	AGENTS ALKYLANTS	3 (1,0)
N01B	ANESTHESIQUES LOCAUX	2 (0,7)
R06A	ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	2 (0,7)
H03B	ANTITHYROIDIENS	2 (0,7)
R02A	PREPARATIONS POUR LA GORGE	2 (0,7)
R05C	EXPECTORANTS, SAUF ASSOCIATIONS AUX ANTITUSSIFS	2 (0,7)
J06B	IMMUNOGLOBULINES	1 (0,3)
J01A	TETRACYCLINES	1 (0,3)
M05B	MEDICAMENTS AGISSANT SUR LA STRUCTURE OSSEUSE MINERALISATION	1 (0,3)
D08A	ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS	1 (0,3)
J01G	AMINOSIDES ANTIBACTERIENS	1 (0,3)
J02A	ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1 (0,3)
A04A	ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX	1 (0,3)
A03A	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX	1 (0,3)
A03F	STIMULANTS DE LA MOTRICITE INTESTINALE	1 (0,3)
C08D	INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EFFETS CARDIAQUES DIRECTS	1 (0,3)
B02A	ANTIFIBRINOLYTIQUES	1 (0,3)
B02B	VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES	1 (0,3)
D03A	CICATRISANTS	1 (0,3)
D06A	ANTIBIOTIQUES A USAGE TOPIQUE	1 (0,3)
N	SYSTÈME NERVEUX (ici, biotine)	1 (0,3)
N06B	PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS UTILISES DANS LE TDAH ET NOOTROPES	1 (0,3)
S02A	ANTIINFECTIEUX	1 (0,3)

Pour chacun des médicaments suspectés, le mécanisme physiopathologique impliqué et la décision médicale appliquée sont respectivement décrits dans les figures 15 et 16.

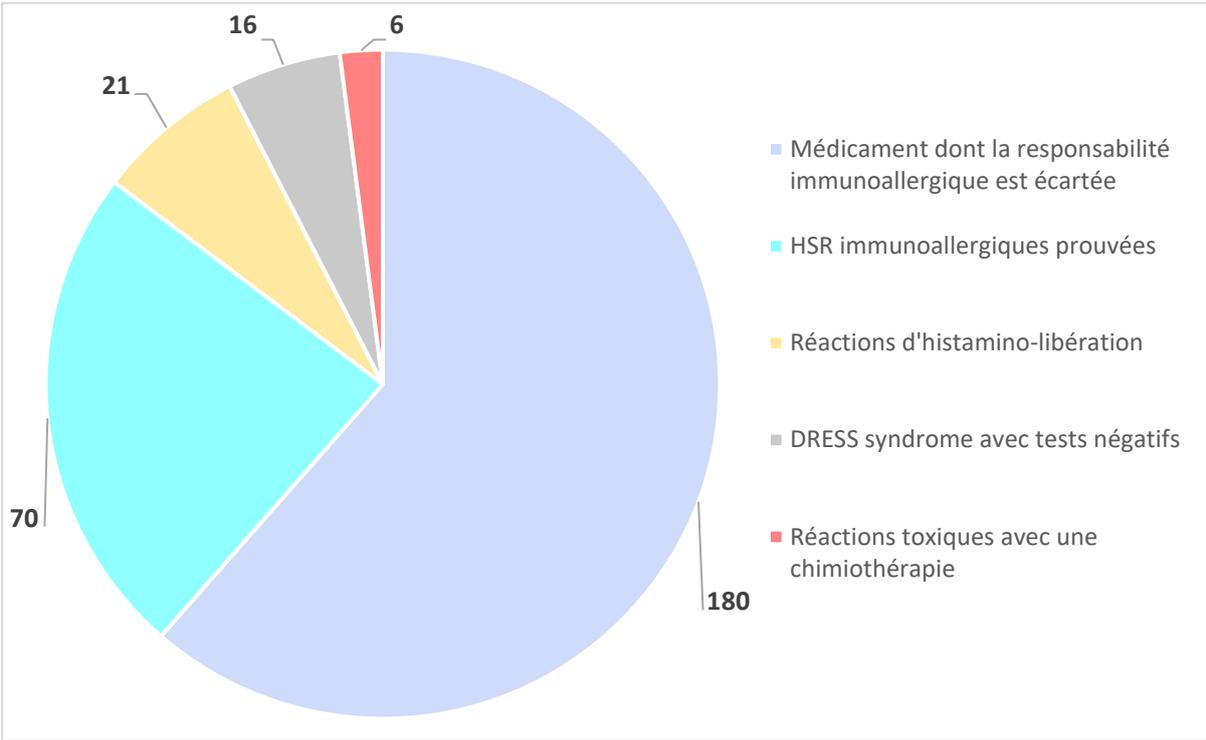


Figure 15 : Mécanismes physiopathologiques impliqués pour chaque médicament suspecté

Au total, 62 % (183/293) des médicaments suspectés n'ont pas été contre-indiqués alors que 30 % (87/293) ont reçu une contre-indication absolue et 8 % (23/293) ont reçu une contre-indication relative (figure 16).

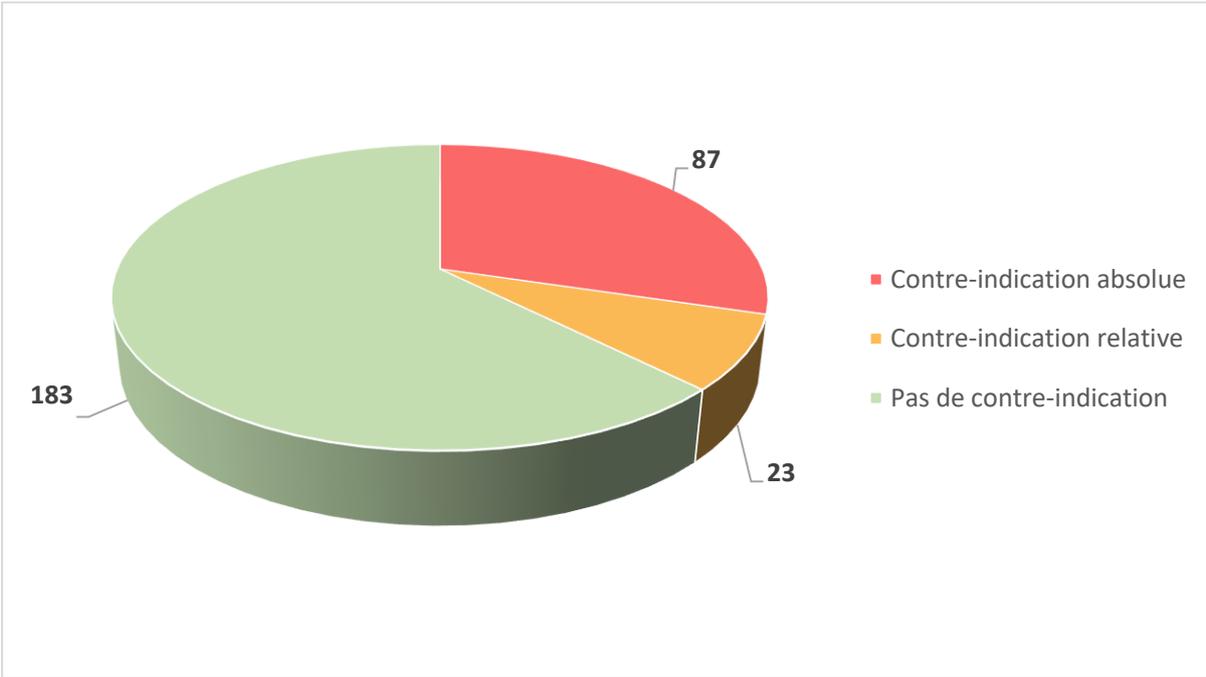


Figure 16 : Représentation des décisions médicales par médicament suspecté

Les 23 contre-indications relatives se répartissaient en différentes catégories :

- 21 médicaments pouvant être réintroduits sous couvert d’une prémédication du fait d’une histamino-libération,
- 1 médicament (lénalidomide) pouvant être réintroduit sous surveillance médicale,
- 1 médicament (aciclovir) qui ne doit être réintroduit qu’en cas d’absence d’alternative thérapeutique devant la sévérité de l’évènement indésirable et de tests allergologiques négatifs.

b) Toxidermies spécifiques : DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET

iii. Description générale

La description générale des 18 cas de DRESS syndrome, des 6 cas d’EPF, des 5 cas de PEAG et du cas de SSJ/ NET est présentée dans le tableau 13.

Tableau 13 : Description générale des cas de toxidermies spécifiques

	Total	DRESS syndrome	EPF	PEAG	SSJ/ NET
Cas, n (%)	30	18 (60)	6 (20)	5 (17)	1 (3)
Patients, n (%)	27	15 (56)	6 (22)	5 (18)	1 (4)
Médicaments suspectés, n (%)	66	46 (70)	7 (11)	10 (15)	3 (4)
	<i>Médiane</i>	8 jours	2 jours	3 jours	
Délai de survenue	<i>Min-max</i>	1 jour-4 mois	1-21 jours	1-9 jours	6 jours et 7 jours
	<i>Q₁-Q₃</i>	5-22 jours	1-12 jours	2-6 jours	

iv. Médicaments impliqués

Les tableaux 14, 15, 16 et 17 décrivent les médicaments suspectés dans les cas de DRESS syndrome, d’EPF, de PEAG et de SSJ/ NET selon leur classification ATC.

Tableau 14 : Répartition des médicaments suspectés dans les DRESS syndromes selon leur classe ATC

Code ATC	Dénomination	N = 46 n (%)
J01C	BETALACTAMINES : PENICILLINES	5 (10,9)
J01X	AUTRES ANTIBACTERIENS	5 (10,9)
J01D	AUTRES BETALACTAMINES	4 (8,7)
N03A	ANTIEPILEPTIQUES	4 (8,7)
M04A	ANTIGOUTTEUX	3 (6,5)
V08A	PRODUITS DE CONTRASTE IODES	2 (4,3)
N05B	ANXIOLYTIQUES	2 (4,3)
J01F	MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES	2 (4,3)
J01M	QUINOLONES ANTIBACTERIENNES	2 (4,3)
H02A	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES	2 (4,3)
L04A	IMMUNOSUPPESSEURS	2 (4,3)
M01A	ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS	1 (2,2)
B01A	ANTITHROMBOTIQUES	1 (2,2)
A02B	MEDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE RGO	1 (2,2)
J01E	SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME	1 (2,2)
P01B	ANTIPALUDIQUES	1 (2,2)
N02A	OPIOIDES	1 (2,2)
J04A	ANTITUBERCULEUX	1 (2,2)
J01G	AMINOSIDES ANTIBACTERIENS	1 (2,2)
J02A	ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1 (2,2)
L01X	AUTRES ANTINEOPLASIQUES	1 (2,2)
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	1 (2,2)
R06A	ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1 (2,2)
S02A	ANTIINFECTIEUX	1 (2,2)

Tableau 15 : Répartition des médicaments suspectés dans les EPF selon leur classe ATC

Code ATC	Dénomination	N = 7 n (%)
N02B	AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES	2 (28,6)
V08A	PRODUITS DE CONTRASTE IODES	1 (14,3)
J01D	AUTRES BETALACTAMINES	1 (14,3)
M01A	ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS	1 (14,3)
B01A	ANTITHROMBOTIQUES	1 (14,3)
N03A	ANTIEPILEPTIQUES	1 (14,3)

Tableau 16 : Répartition des médicaments suspectés dans les PEAG selon leur classe ATC

Code ATC	Dénomination	N = 10 n (%)
J01C	BETALACTAMINES : PENICILLINES	3 (30)
J01F	MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES	2 (20)
V08A	PRODUITS DE CONTRASTE IODES	1 (10)
M01A	ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS	1 (10)
A02B	MEDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE RGO	1 (10)
H02A	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES	1 (10)
R06A	ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1 (10)

Tableau 17 : Répartition des médicaments suspectés dans le SSJ/ NET selon leur classe ATC

Code ATC	Dénomination	N = 3 n (%)
J01E	SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME	1 (1/3)
L01A	AGENTS ALKYLANTS	1 (1/3)
L01X	AUTRES ANTINEOPLASIQUES	1 (1/3)

c) Autres toxidermies (hors DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET)

i. Description générale

L'exclusion des cas de toxidermies spécifiques précédemment décrits a permis d'obtenir une nouvelle population d'étude homogène de 133 cas d'évènements indésirables de suspicion d'HSR survenus chez 124 patients et impliquant 529 médicaments testés dont 43 % (227/529) étaient suspectés (figure 17).

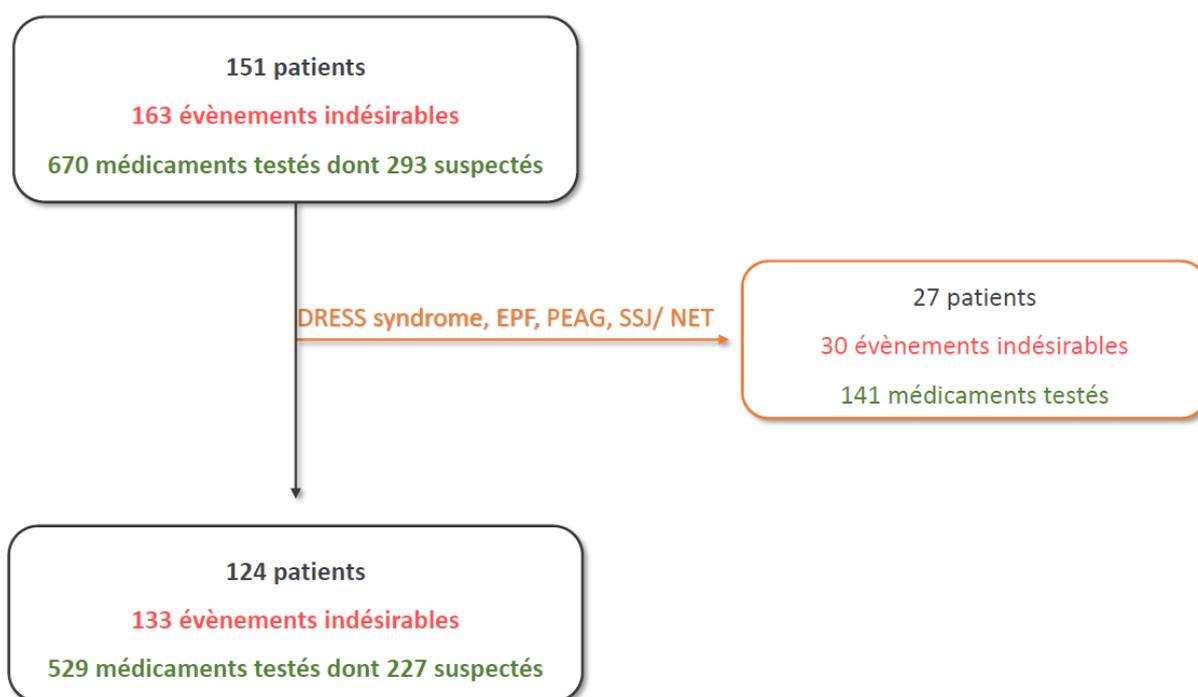


Figure 17 : Flow chart de la population d'étude DRESS syndrome, PEAG et SSJ/ NET exclus

Parmi ces 133 cas de toxidermies considérées comme non spécifiques, 11 % (15/133) étaient considérés comme graves.

L'âge médian des 124 patients était de 56 (min-max = 1-83 ans ; Q₁-Q₃ = 40-68) ans. Une proportion de 66 % (82/124) de femmes était retrouvée.

Le délai de survenue médian des 133 évènements indésirables était de 3 jours (min-max = 45 minutes- 5 mois ; Q₁-Q₃ = 1-8 jours) après l'instauration des 227 médicaments suspectés.

ii. Médicaments impliqués

Le tableau 18 répartit les 227 médicaments suspectés dans les cas hors DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET selon la classification ATC.

Tableau 18 : Répartition des médicaments suspectés dans les autres cas de toxidermie selon leur classe ATC

Code ATC	Dénomination	N = 227 n (%)
J01C	BETALACTAMINES : PENICILLINES	53 (23,3)
V08A	PRODUITS DE CONTRASTE IODES	25 (11)
J01F	MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES	21 (9,3)
J01D	AUTRES BETALACTAMINES	12 (5,3)
M01A	ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS	11 (4,8)
A02B	MEDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE RGO	10 (4,4)
J01E	SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME	9 (4)
B01A	ANTITHROMBOTIQUES	9 (4)
J01X	AUTRES ANTIBACTERIENS	8 (3,5)
N02B	AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES	7 (3,1)
J01M	QUINOLONES ANTIBACTERIENNES	5 (2,2)
N02A	OPIOIDES	5 (2,2)
P01B	ANTIPALUDIQUES	4 (1,8)
L04A	IMMUNOSUPPRESSEURS	3 (1,3)
N05B	ANXIOLYTIQUES	3 (1,3)
J04A	ANTITUBERCULEUX	3 (1,3)
V08C	PRODUITS DE CONTRASTE POUR IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	3 (1,3)
L01F	ANTICORPS MONOCLONAUX ET CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENTS	3 (1,3)
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	3 (1,3)
N03A	ANTIEPILEPTIQUES	2 (0,9)
H02A	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES	2 (0,9)
L01A	AGENTS ALKYLANTS	2 (0,9)
N01B	ANESTHESIQUES LOCAUX	2 (0,9)
H03B	ANTITHYROIDIENS	2 (0,9)
R02A	PREPARATIONS POUR LA GORGE	2 (0,9)
R05C	EXPECTORANTS, SAUF ASSOCIATIONS AUX ANTITUSSIFS	2 (0,9)
M04A	ANTIGOUTTEUX	1 (0,4)
L01X	AUTRES ANTINEOPLASIQUES	1 (0,4)
J06B	IMMUNOGLOBULINES	1 (0,4)
J01A	TETRACYCLINES	1 (0,4)
M05B	MEDICAMENTS AGISSANT SUR LA STRUCTURE OSSEUSE ET LA MINÉRALISATION	1 (0,4)
D08A	ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS	1 (0,4)
A04A	ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX	1 (0,4)
A03A	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX	1 (0,4)
A03F	STIMULANTS DE LA MOTRICITE INTESTINALE	1 (0,4)
C08D	INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EFFETS CARDIAQUES DIRECTS	1 (0,4)
B02A	ANTIFIBRINOLYTIQUES	1 (0,4)
B02B	VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES	1 (0,4)

D03A	CICATRISANTS	1 (0,4)
D06A	ANTIBIOTIQUES A USAGE TOPIQUE	1 (0,4)
N (ici, biotine)	SYSTÈME NERVEUX	1 (0,4)
N06B	PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS UTILISES DANS LE TDAH ET NOOTROPES	1 (0,4)

II. Délais de réalisation des tests

a) Selon la nature de la toxidermie

i. Tous les cas

Les différents délais de réalisation des tests allergologiques en fonction du type de toxidermie (spécifique ou non) sont détaillés dans le tableau 19. Les cas graves hors toxidermies spécifiques ont été détaillés dans le tableau 20.

Sur un total de 163 évènements indésirables, 95 (58 %) ont bénéficié d'une réalisation des tests allergologiques dans des délais attendus. Parmi ces derniers, 37 évènements avaient au moins un médicament suspecté aux tests allergologiques positifs. Pour les 68 autres évènements indésirables, la cause de non-respect du délai de réalisation des tests allergologiques était explicitement indiquée pour 10 d'entre eux.

Tableau 19 : Délais de réalisation des tests allergologiques selon le type de toxidermie

	Total	Toxidermies spécifiques									Autres cas (hors toxidermies spécifiques)				
		DRESS syndrome			EPF		PEAG		SSJ/ NET		Total	Délai idéal	Délai long		
		Total	Délai court	Délai idéal	Total	Délai idéal	Délai long	Total	Délai idéal	Délai long				Total (délai idéal)	
Cas, n (%)	163	18 (11)	5	13	6 (3,7)	5	1	5 (3,1)	4	1	1 (0,6)	133 (81,6)	72	61	
Cas avec au minimum un médicament suspecté aux tests +, n (%)	56	7 (12)	1	6	3 (5,6)	2	1	3 (5,6)	2	1	1 (1,8)	42 (75)	26	16	
Médicaments suspectés, n (%)	293	46 (16)	13	33	7 (2)	5	2	10 (3)	8	2	3 (1)	227 (78)	125	102	
Médicaments pour lesquels un délai précis est connu, n (%)	282	46 (16,3)	13	33	7 (2,5)	5	2	10 (3,5)	8	2	3 (1,1)	216 (76,6)	123	93	
Délai (en mois)	<i>Médian</i>	9	7	4	10	10	7	3	3			9	6	36	
	<i>Min-max</i>	1-324	2-22	2-5	6-22	2-36	2-12	36	1-48	1-6	48	1	1-324	1-12	13-324
	<i>Q1-Q3</i>	5-24	5-11	3-5	7-20	6-24	4-10		2-5	1-3			5-27	4-8	22-48

Tableau 20 : Délais de réalisation des tests allergologiques des cas hors toxidermie spécifique associés à des signes de gravité

	Total	Délai idéal	Délai long	
Cas, n (%)	15	8 (53)	7 (47)	
Cas avec au minimum un médicament suspecté aux tests +, n (%)	5	2 (40)	3 (60)	
Médicaments suspectés, n(%)	28	11 (39)	17 (61)	
Médicaments pour lesquels un délai précis est connu, n (%)	28	11 (39)	17 (61)	
Délai (en mois)	<i>Médian</i>	15	8	24
	<i>Min-max</i>	3-48	3-9	15-48
	<i>Q1-Q3</i>	8-24	6-8	21-36

ii. Toxidermies spécifiques : DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET

1. DRESS syndrome

Les tableaux 21 et 22 détaillent les 18 cas de DRESS syndrome recensés pour 15 patients et 46 médicaments suspectés (exclusion des médicaments testés à la recherche de réactions croisées). Dans 39 % (7/18) des cas les résultats étaient positifs pour un médicament au minimum. Dans les 11 cas pour lesquels aucun test n'était positif pour le(s) médicament(s) suspecté(s), 9 cas menaient à la contre-indication d'au moins un des médicaments suspectés.

Tableau 21 : Description des cas de DRESS syndrome selon le délai entre la résolution de la toxidermie et la réalisation des tests allergologiques

		Total	Délai court (< 6 mois)	Délai idéal (≥ 6 mois)
	Cas, n (%)	18	5 (28)	13 (72)
Age (ans)	<i>Médian</i>	65	65	65
	<i>Min-max</i>	14-82	14-82	39-79
	<i>Q₁-Q₃</i>	52-73	54-74	52-69
Sexe, n (%)	<i>Femme</i>	9/15 (60)	4/5 (80)	6/11 (55)
	<i>Homme</i>	6/15 (40)	1/5 (20)	5/11 (45)
Médicaments suspectés, n (%)		46	13 (28)	33 (72)
Positivité aux tests par médicament testé, n (%)	<i>Prick-test</i>	0/27 (0)	0/9	0/18
	<i>Patch-test</i>	6/44 (14)	1/12	5/32
	<i>IDR</i>	4/20 (20)	0/2	4/18
	<i>TPO</i>	0/2 (0)	0/2	Non réalisés
Médicament(s) au(x) test(s) +, n(%)		10/46 (22)	1/13 (8)	9/33 (27)
Nombre de CI absolues, n (%)		27/46 (59)	7/13 (54)	20/33 (61)

Les causes de non-respect du délai minimal entre la résolution de l'évènement indésirable et la réalisation des tests pour 5 cas étaient :

- 1 jeune patiente (14 ans) présentant une épilepsie réfractaire non contrôlée avec peu d'alternatives thérapeutiques,
- 1 patient présentant un DRESS syndrome chronique dont le médicament concerné par le délai court était suspecté dans la survenue d'une 3^{ème} recrudescence de la toxidermie en 12 mois,
- 3 patients pour lesquels cette cause n'était pas connue.

Tableau 22 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'un DRESS syndrome en fonction du délai de réalisation des tests

Délai court (< 6 mois)	Délai idéal (≥ 6 mois)
Prednisolone (1/13), amoxicilline (1/13), céfixime (1/13), azithromycine (1/13), azathioprine (1/13), kétoprofène (1/13), allopurinol (1/13), colchicine (1/13), lamotrigine (1/13), carbamazépine (1/13), hydroxyzine (1/13), hydroxychloroquine (1/13), desloratadine (1/13)	Lansoprazole (1/33), tinzaparine sodique (1/33), dexaméthasone (1/33), amoxicilline-acide clavulanique (2/33), pénicilline M (1/33), pénicilline V (1/33), céfotaxime (1/33), aztréonam (1/33), méropénem (1/33), sulfaméthoxazole- triméthoprime (1/33), daptomycine (1/33), gentamicine (1/33), lévofloxacine (2/33), métronidazole (1/33), vancomycine (2/33), linézolide (1/33), colistine (1/33), caspofungine (1/33), rifampicine (1/33), valaciclovir (1/33), bortézomib (1/33), lénalidomide (1/33), allopurinol (1/33), tramadol (1/33), carbamazépine (2/33), hydroxyzine (1/33), ofloxacine (1/33), iodixanol (1/33), iobitridol (1/33)

2. EPF

Les tableaux 23 et 24 détaillent les 6 cas d'EPF recensés pour 6 patients et 7 médicaments suspectés (exclusion des médicaments testés à la recherche de réactions croisées). Dans 50 % (3/6) des cas les résultats étaient positifs pour un médicament au minimum.

Tableau 23 : Description des cas d'EPF selon le délai de réalisation des tests allergologiques

	Total	Délai idéal	Délai long
Cas, n (%)	6	5 (83)	1 (17)
<i>Médian</i>	57	57	
Age (ans)			
<i>Min-max</i>	33-72	33-72	52
<i>Q₁-Q₃</i>	53-65	56-68	
Sexe, n (%)			
<i>Femme</i>	2/6 (33)	1/5 (20)	1/1 (100)
<i>Homme</i>	4/6 (67)	4/5 (80)	0/1 (0)
Médicaments suspectés, n (%)	7	5 (71)	2 (29)
Positivité aux tests par médicament testé, n (%)			
<i>Prick-test</i>	0/5 (0)	0/3	0/2
<i>Patch-test</i>	0/5 (0)	0/3	0/2
<i>IDR</i>	2/5 (40)	2/4	0/1
<i>TPO</i>	1/3 (33)	0/2	1/2
Médicament(s) au(x) test(s) +, n (%)	3/7 (43)	2/5 (40)	1/2 (50)
Nombre de CI absolues, n (%)	3/7 (43)	2/5 (40)	1/2 (50)

La cause de non-respect du délai minimal entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests pour 1 cas n'était pas connue.

Tableau 24 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'un EPF en fonction du délai de réalisation des tests

Délai idéal	Délai long
Tinzaparine (1/5), céfépime (1/5), carbamazépine (1/5), paracétamol (1/2), iobitridol (1/5)	Nabumétone (1/2), paracétamol (1/2)

3. PEAG

Les tableaux 25 et 26 détaillent les 5 cas de PEAG recensés pour 5 patients et 10 médicaments suspectés (exclusion des médicaments testés à la recherche de réactions croisées). Dans 1 de ces cas (concernant 2 médicaments suspectés) les résultats de tous les tests allergologiques se sont révélés négatifs mais ont mené à une contre-indication absolue.

Sur un total de 6 cas de PEAG, aucun des délais entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests allergologiques n'était considéré comme court soit < 4 semaines.

Tableau 25 : Description des cas de PEAG selon le délai de réalisation des tests allergologiques

		Total	Délai idéal	Délai long
Cas, n (%)		5	4 (80)	1 (20)
Age (ans)	<i>Médian</i>	56	56	
	<i>Min-max</i>	52-74	52-74	63
	<i>Q₁-Q₃</i>	56-63	55-61	
Sexe, n (%)	<i>Femme</i>	2/5 (40)	1/4 (25)	1/1 (100)
	<i>Homme</i>	3/5 (60)	3/4 (75)	0/1 (0)
Médicaments suspectés, n (%)		10	8 (80)	2 (20)
Positivité aux tests par médicament testé, n (%)	<i>Prick-test</i>	1/7 (14)	1/7	Non réalisé
	<i>Patch-test</i>	3/7 (43)	2/5	1/2
	<i>IDR</i>	0/3 (0)	0/3	Non réalisé
	<i>TPO</i>	0/4 (0)	0/3	0/1
Médicament(s) au(x) test(s) +, n (%)		3/10 (30)	2/8 (25)	1/2 (50)
Nombre de CI absolues, n (%)		4/10 (40)	3/8 (38)	1/2 (50)

La cause de non-respect du délai minimal entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests pour 1 cas était due à une interférence au niveau cutanée : le sujet présentait un psoriasis sévère chronique ne permettant pas d'effectuer les tests.

Tableau 26 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'une PEAG en fonction du délai de réalisation des tests

Délai idéal	Délai long
Prednisolone (1/8), amoxicilline (3/8), pipéracilline-tazobactam (1/8), clindamycine (1/8), azithromycine (1/8), cétirizine (1/8), ioversol (1/8)	Esoméprazole (1/2), célécoxib (1/2)

4. SSJ/ NET

Le cas concernait un homme de 79 ans ayant présenté une nécrolyse épidermique toxique débutante 7 jours après l'instauration d'un traitement par bendamustine (ATC L01A), bortézomib (ATC L01X) et 6 jours après l'instauration d'un traitement par cotrimoxazole (ATC J01E). Au vu de la sévérité de la réaction et de la nécessité de poursuivre le traitement (récidive d'un lymphome du manteau), les tests ont été réalisés 1 mois après l'apparition des premiers signes cliniques et environ 15 jours après l'amélioration de la toxidermie.

Les tests cutanés réalisés pour les trois médicaments étaient des prick-test et des IDR. Seuls les IDR en lecture retardée de la bendamustine et du bortézomib se sont révélés positifs justifiant une contre-indication absolue de ces deux agents antinéoplasiques.

iii. Autres toxidermies (hors DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/NET)

1. Tous délais

Pour les cas hors toxidermies spécifiques, lors de la réalisation des tests allergologiques dans un délai considéré comme idéal, 36 % d'entre eux avaient au moins un médicament suspecté aux tests positif contre 26 % lors de la réalisation des tests allergologiques dans un délai considéré comme long. La proportion de cas pour lesquels au moins un médicament suspecté était positif aux tests n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (ddl = 1 ; $p < 0,05$).

Les tableaux 27 et 28 détaillent les 133 cas restants (hors toxidermies spécifiques) recensés pour 124 patients et 227 médicaments suspectés (exclusion des médicaments testés à la recherche de réactions croisées). Concernant les délais de réalisation des tests, aucun n'était considéré comme court soit inférieur à 4 semaines.

Tableau 27 : Description des cas hors DRESS syndrome, EPF, PEAG et SSI/ NET selon le délai de réalisation des tests allergologiques

	Total	Délai idéal	Délai long
Cas, n (%)	133	72 (54)	61 (46)
Age (ans)	<i>Médian</i>	56	53
	<i>Min-max</i>	1-83	1-78
	<i>Q₁-Q₃</i>	40-68	35-67
Sexe, n (%)	<i>Femme</i>	82/124 (66)	36/58 (62)
	<i>Homme</i>	42/124 (34)	22/58 (38)
Médicaments suspectés, n (%)	227	125 (55)	102 (45)
Positivité aux tests par médicament testé, n (%)	<i>Prick-test</i>	2/178 (1)	1/97
	<i>Patch-test</i>	15/142 (11)	11/74
	<i>IDR</i>	24/165 (14)	14/99
	<i>TPO</i>	12/110 (11)	9/50
Médicament(s) au(x) test(s) +, n (%)	49/227 (39)	32/125 (26)	18/102 (18)
Nombre de CI absolues, n (%)	51/227 (22)	34/125 (27)	17/102 (17)

Les causes de non-respect du délai maximal entre la survenue de l'évènement indésirable et la réalisation des tests pour 61 cas sont représentées dans la figure 18. Les causes d'étiologie non connue représentaient une proportion de 88 % (54/61) des cas toxidermies non spécifiques.

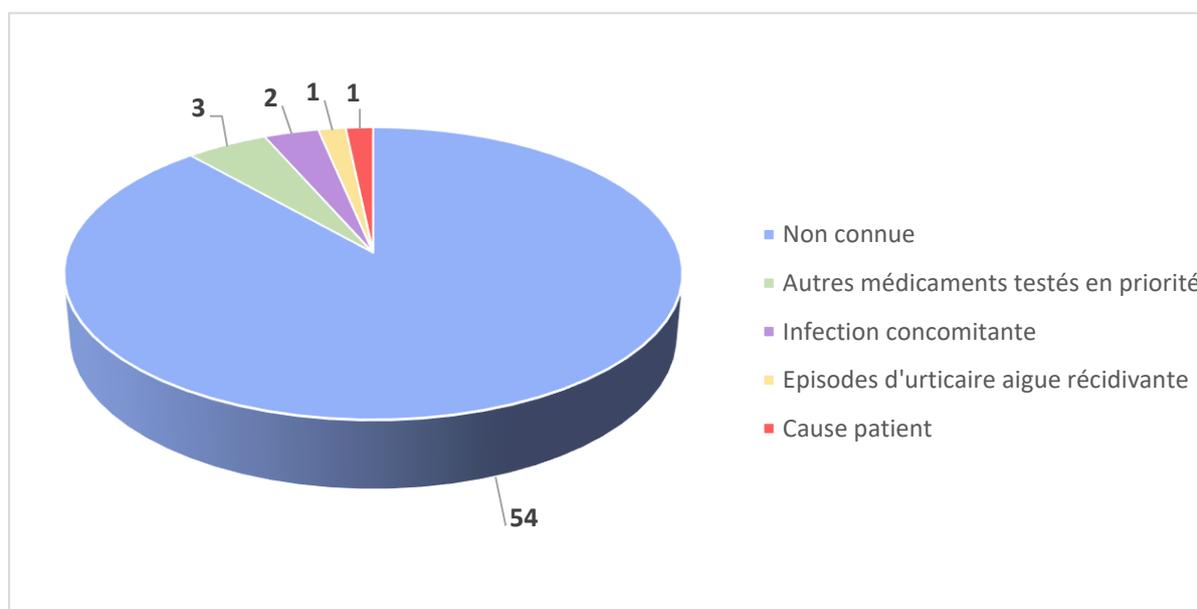


Figure 18 : Répartition des causes de non-respect des délais de réalisation des tests pour les cas hors toxidermies spécifiques

Tableau 28 : DCI des médicaments suspectés dans la survenue d'une toxidermie hors DRESS syndrome, EPF, PEAG et SSI/ NET en fonction du délai de réalisation des tests

Délai idéal	Délai long
<p>Esoméprazole (3/125), oméprazole (3/125), pantoprazole (2/125), association bismuth-métronidazole- tétracycline (1/125), phloroglucinol (1/125), dompéridone (1/125), ondansétron (1/125), enoxaparine sodique (3/125), acide tranexamique (1/125), colle biologique (1/125), dexpanthénol (1/125), dexaméthasone (1/125), carbimazole (1/125), propylthiouracile (1/125), lymécycline (1/125), amoxicilline (11/125), association amoxicilline-acide clavulanique (9/125), pénicilline M (1/125), association pipéracilline- tazobactam (4/125), céfaclor (1/125), céfixime (1/125), céfotaxime (2/125), ceftriaxone (1/125), céfuroxime (1/125), association sulfaméthoxazole- triméthoprim (4/125), clarithromycine (1/125), clindamycine (3/125), daptomycine (1/125), pristinamycine (2/125), roxithromycine (1/125), spiramycine (1/125), ciprofloxacine (1/125), fosfomycine (1/125), métronidazole (2/125), ornidazole (1/125), vancomycine (1/125), ethambutol (1/125), isoniazide (1/125), rifampicine (1/125), darunavir (1/125), ritonavir (1/125), pembrolizumab (1/125), bortézomib (1/125), lénalidomide (3/125), acide niflumique (1/125), ibuprofène (2/125), kétoprofène (1/125), naproxène (1/125), biotine (1/125), articaïne (1/125), tramadol (2/125), néfopam (1/125), paracétamol (3/125), carbamazépine (1/125), étifoxine (1/125), caféine (1/125), hydroxychloroquine (1/125), lidocaïne (1/125), iodixanol (7/125), iohexol (3/125), ioméprol (4/125), ioversol (7/125), acide gadotérique (1/125), association acide gadotérique- sel de méglumine (1/125), gadolinium (1/125)</p>	<p>Esoméprazole (1/102), daltéparine sodique (1/102), enoxaparine sodique (3/102), héparine calcique (1/102), nadroparine calcique (1/102), diltiazem (1/102), acide fusidique (1/102), povidone iodée (1/102), bétaméthasone (1/102), amoxicilline (13/102), association amoxicilline- acide clavulanique (13/102), pipéracilline-tazobactam (2/102), céfaclor (1/102), cefpodoxime (2/102), ceftriaxone (2/102), méropénem (1/102), association sulfaméthoxazole-triméthoprim (4/102), clarithromycine (1/102), érythromycine (2/102), josamycine (2/102), pristinamycine (2/102), roxithromycine (1/102), spiramycine (4/102), ciprofloxacine (1/102), lévofloxacine (2/102), ofloxacine (1/102), métronidazole (2/102), nitrofurantoïne (1/102), aciclovir (1/102), immunoglobulines polyvalentes (IgIV) (1/102), bendamustine (2/102), brentuximab (2/102), flurbiprofène (1/102), ibuprofène (4/102), naproxène (1/102), allopurinol (1/102), acide ibandronique (1/102), lidocaïne (1/102), dihydrocodéïne tartrate (1/102), tramadol (2/102), paracétamol (1/102), association paracétamol- poudre d'opium-caféine (2/102), carbamazépine (1/102), étifoxine (1/102), hydroxyzine (1/102), hydroxychloroquine (1/102), biclotymol (1/102), acétylcystéine (1/102), carbocistéine (1/102), iobitridol (1/102), iodixanol (2/102), iohexol (1/102)</p>

2. Délais non précis

Les délais non précis de réalisation des tests allergologiques concernaient 8 cas pour 11 médicaments suspectés. Les 2 cas de délai idéal concernaient une période comprise entre 1 et 12 mois après la survenue de l'évènement indésirable. Les 6 cas de délai long concernaient

une période allant de plus de 2 ans à plus de 35 ans après la survenue de l'évènement indésirable. La plupart concernaient des atteintes cutanées survenues dans l'enfance.

b) Selon le médicament (classification ATC), hors toxidermies spécifiques

i. Tous délais

Le tableau 29 récapitule les différents délais de réalisation des tests allergologiques des médicaments suspectés dans les cas de toxidermies non spécifiques (hors DRESS, EPF, PEAG, SSJ/ NET), sans différencier les délais idéaux et longs.

Tableau 29 : Délais de réalisation des tests allergologiques parmi les cas hors toxidermies spécifiques, tous types de délais confondus, selon le médicament suspecté

Code ATC	Dénomination	Médicaments suspectés, total	Médicaments pour lesquels le délai précis est connu, n (%)	Délai de réalisation des tests (en mois)			Médicament(s) au(x) test(s) +, n (%)	Nombre CI absolues, n (%)
				Médian	Min-max	Q ₁ -Q ₃		
J01C	PENICILLINES	53	48 (91)	13	2-324	6-39	14 (26)	15 (28)
V08A	PCI	25	25 (100)	5	2-156	4-9	8 (32)	*7 (28)
J01F	MACROLIDES ET APPARENTES	21	19 (90)	15	2-132	6-48	5 (24)	5 (24)
J01D	AUTRES BETALACTAMINES	12	12 (100)	14	3-48	9-39	3 (25)	3 (25)
M01A	ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STEROIDIENS	11	11 (100)	15	3-48	8-36	0 (0)	0 (0)
A02B	ULCÈRE PEPTIQUE ET RGO	10	10 (100)	8	2-24	4-8	0 (0)	0 (0)
J01E	SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME	9	7 (78)	3	1-48	2-22	3 (33)	3 (33)
B01A	ANTITHROMBOTIQUES	9	9 (100)	18	3-132	6-24	2 (22)	2 (22)
J01X	AUTRES ANTIBACTERIENS	8	7 (87)	9	2-48	7-14	2 (29)	4 (57,1)
N02B	AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES	7	7 (100)	6	3-60	5-31	0 (0)	0 (0)
J01M	QUINOLONES ANTIBACTERIENNES	5	5 (100)	17	2-36	15-36	0 (0)	0 (0)
N02A	OPIOIDES	5	5 (100)	15	5-60	6-48	2 (40)	*1 (20)
P01B	ANTIPALUDIQUES	4	4 (100)	21	5-36	14-27	1 (25)	1 (25)
L04A	IMMUNOSUPPRESSEURS	3	3 (100)		1, 1 et 3		0 (0)	0 (0)
N05B	ANXIOLYTIQUES	3	3 (100)		10, 24 et 36		1 (33)	1 (33)
J04A	ANTITUBERCULEUX	3	3 (100)		6, 6 et 6		2 (66)	2 (66)
V08C	PRODUITS DE CONTRASTE POUR IRM	3	3 (100)		5, 6 et 6		0 (0)	0 (0)
L01F	AC MONOCLONAUX ET CONJUGUÉS AC-MÉDICAMENTS	3	3 (100)		6, 38 et 48		0 (0)	0 (0)
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	3	3 (100)		7, 7, 17		0 (0)	0 (0)
N03A	ANTIEPILEPTIQUES	2	2 (100)		5 et 14		2 (100)	2 (100)

H02A	CTC A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSO- CIES	2	2 (100)	1 et 24	0 (0)	0 (0)
L01A	AGENTS ALKYLANTS	2	2 (100)	38 et 48	2 (100)	2 (100)
N01B	ANESTHESIQUES LOCAUX	2	2 (100)	12 et 48	0 (0)	0 (0)
H03B	ANTITHYROIDIENS	2	2 (100)	11 et 11	1 (50)	1 (50)
R02A	PREPARATIONS POUR LA GORGE	2	2 (100)	5 et 48	0 (0)	0 (0)
R05C	EXPECTORANTS, SAUF ASSOCIATIONS AUX ANTITUSSIFS	2	2 (100)	24 et 48	0 (0)	0 (0)
M04A	ANTIGOUTTEUX	1	1 (100)	48	1 (100)	1 (100)
L01X	AUTRES ANTINEOPLASIQUES	1	1 (100)	1	0 (0)	0 (0)
J06B	IMMUNOGLOBULINES	1	1 (100)	19	0 (0)	0 (0)
J01A	TETRACYCLINES	1	0 (0)	< 12	0 (0)	0 (0)
M05B	MEDICAMENTS AGISSANT SUR LA STRUC- TURE OSSEUSE ET LA MINERALISATION	1	1 (100)	132	1 (100)	1 (100)
D08A	ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS	1	1 (100)	18	0 (0)	0 (0)
A04A	ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX	1	1 (100)	11	0 (0)	0 (0)
A03A	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX	1	1 (100)	3	0 (0)	0 (0)
A03F	STIMULANTS DE LA MOTRICITE INTESTI- NALE	1	1 (100)	8	0 (0)	0 (0)
C08D	INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EF- FETS CARDIAQUES DIRECTS	1	1 (100)	192	0 (0)	0 (0)
B02A	ANTIFIBRINOLYTIQUES	1	1 (100)	6	0 (0)	0 (0)
B02B	VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES	1	1 (100)	5	0 (0)	0 (0)
D03A	CICATRISANTS	1	1 (100)	9	0 (0)	0 (0)
D06A	ANTIBIOTIQUES A USAGE TOPIQUE	1	1 (100)	24	0 (0)	0 (0)
N (ici, biotine)	SYSTÈME NERVEUX	1	1 (100)	9	0 (0)	0 (0)
N06B	PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS UTILISES DANS LE TDAH ET NOOTROPES	1	1 (100)	5	0 (0)	0 (0)

* Médicaments positifs sans CI absolue : codéine (seul le prick-test était positif) et mécanisme d'histamino-libération, PCI (résultats des tests douteux) et mécanisme d'histamino-libération

ii. Répartis par type de délai : idéal ou long

Le tableau 30 répartit les principales classes médicamenteuses suspectées dans la survenue des toxidermies non spécifiques selon le délai de réalisation des tests : idéal ou long. Seules les classes ATC présentant plus de 5 médicaments suspectés ont été détaillées.

Pour les pénicillines suspectées dans les cas hors toxidermies spécifiques, lors de la réalisation des tests allergologiques dans un délai considéré comme idéal, 28 % d'entre elles étaient positives aux tests contre 25 % lors de la réalisation des tests allergologiques dans un délai considéré comme long. La proportion de pénicillines suspectées pour lesquelles au moins un médicament suspecté était positif aux tests n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (ddl = 1 ; $p < 0,05$).

Tableau 30 : Délais de réalisation des tests allergologiques parmi les cas hors toxidermies spécifiques, par type de délai, selon le médicament suspecté

Code ATC	J01C	V081	J01F	J01D	M01A	A02B	J01E	B01A	J01X	N02B	J01M	N02A
Dénomination	PENICILLINES	PCI	MACROLIDES ET APPARENTES	AUTRES BÉTALACTAMINES	ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIHUMATISMAUX, NON STÉROÏDIENS	ULCÈRE PEPTIQUE ET RGO	SULFAMIDES ET TRIMÉTHOPRIME	ANTITHROMBOTIQUES	AUTRES ANTIBACTÉRIENS	AUTRES ANALGÉSQUES ET ANTIPTYRIQUES	QUINOLONES ANTIBACTÉRIENNES	OPIOÏDES
Médicaments suspectés	53	25	21	12	11	10	9	9	8	7	5	5
Délai n (%)	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long	Idéal Long
	25 (47) 28 (53)	21 (84) 4 (16)	9 (43) 12 (57)	6 (50) 6 (50)	5 (45) 6 (54)	9 (90) 1 (10)	5 (55) 4 (44)	4 (44) 5 (55)	5 (62) 3 (38)	4 (57) 3 (43)	1 (20) 4 (80)	2 (40) 3 (60)
Médicament(s) au(x) test(s) +, n (%)	7 (28) 7 (25)	6 (28) 2 (12)	4 (44) 1 (8)	2 (33) 1 (17)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	3 (60) 0 (0)	2 (50) 0 (0)	2 (40) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	1 (50) 1 (33)
Nombre de CI absolues, n (%)	8 (32) 7 (25)	5 (24) 2 (12)	4 (44) 1 (8)	2 (33) 1 (17)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	3 (60) 0 (0)	2 (50) 0 (0)	4 (80) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	1 (50) 0 (0)

Discussion

Cette étude a porté sur l'analyse de 163 évènements indésirables cutanés de suspicion d'HSR immunoallergologique impliquant 293 médicaments suspectés dont 67 pour lesquels au moins un test d'exploration allergologique était positif. Les classes pharmaco-thérapeutiques majoritairement impliquées étaient les β -lactamines, les PCI et les macrolides, lincosamides, streptogramines. Les tests allergologiques étaient réalisés dans des délais attendus dans 58 % (95/163) des évènements indésirables.

Quelle que soit la nature de la toxidermie étudiée, hormis le cas de SSJ/ NET, des délais de réalisation des tests allergologiques conformes ou non-conformes aux recommandations de l'établissement étaient retrouvés. Néanmoins, hors DRESS syndrome, aucun de ces délais n'était trop court (< 4 semaines). Parmi les 95 cas dans lesquels les délais étaient respectés, 37 avaient au moins un médicament positif aux tests allergologiques. Dans les 68 cas aux délais de réalisation des tests allergologiques non-conformes aux recommandations, les causes de non-respect de ces derniers étaient majoritairement non connues puisqu'elles concernaient 58 (85%) d'entre eux. Dans cette étude, une cause dite « non-connue » signifiait qu'elle n'était pas explicitement précisée dans les courriers médicaux du patient. Cependant, il est possible de formuler certaines hypothèses quant à leur étiologie, similaire aux causes explicitement indiquées (cause patient, autres médicaments testés en priorité, affection cutanée/ infection concomitante pouvant fausser l'interprétation des tests etc.) :

- Liées à l'organisation : plusieurs courriers précisait la nécessité d'une prise de rendez-vous à plus de 6 mois de la résolution de l'évènement indésirable (DRESS syndrome) ou avant le dépassement de la limite maximale d'un an pour les autres toxidermies sans qu'elles ne puissent être respectées. Ces causes organisationnelles pourraient avoir plusieurs origines :
 - Propres au CHU de Lille : chaque exploration allergologique nécessite de nombreuses ressources humaines (personnel médical et paramédical formé) ainsi que matérielles (mise en place d'hospitalisation de jour ou d'hospitalisations conventionnelles, implication du préparatoire de la PUI etc.) ;
 - Propres au lien ville-hôpital ou au lien entre le CHU et les autres centres hospitaliers régionaux ;
 - Propres au patient (disponibilité...)

- Liées aux différences de pratiques : du fait de l'absence de consensus concernant des recommandations précises nationales/ internationales quant aux délais exacts à respecter ainsi qu'à la découverte récente, et encore incomplète, de l'importance de leur application pour obtenir le diagnostic le plus juste possible. La détermination exacte de l'allergène responsable d'une réaction d'HSA est essentielle afin de ne pas évincer inutilement un médicament/ excipient de l'arsenal thérapeutique du patient ;
- Liées au patient : un certain nombre de délais très longs, parfois non précis, concernaient des toxidermies survenues il y a des années (voire dans l'enfance) qui étaient rapportées par le patient lors de l'interrogatoire ;
- Liées à des comorbidités sévères (dans le cas des DRESS syndrome au « timing » court) : peu d'alternatives thérapeutiques disponibles pour le patient et la nécessité de maintenir un traitement, le risque d'aggravation d'une toxidermie chronique en cas de réalisation des tests ;
- Liées à la pandémie du Sars-Cov-2 ayant engendré une modification de l'organisation hospitalière et sociétale.

La majorité de ces causes peuvent être considérées comme inévitables. Cependant, pour les éruptions cutanées spécifiques, et donc sévères, nous observons dans cette étude que lorsque le délai idéal n'était pas respecté et que sa cause était connue celle-ci était systématiquement justifiée et inévitable (épilepsie avec peu d'alternatives thérapeutiques, DRESS syndrome chronique, psoriasis sévère chronique).

Grâce à une étude portant sur le diagnostic de l'hypersensibilité immédiate au venin des hyménoptères publiée en 1997, le risque d'apparition de faux négatifs (FN) selon le délai respecté entre la piqûre de l'insecte et la réalisation des tests allergologiques a été mis en évidence (43). Depuis, aucun consensus international n'a été établi quant au « timing » (c'est à dire le délai entre la survenue ou la résolution de l'évènement indésirable et la réalisation des tests allergologiques) qu'il est nécessaire de respecter afin de tendre vers 100 % de vrais positifs (VP). Depuis les années 2000, il est décrit dans la littérature une négativité des tests dans 30 à 50 % des cas malgré une réalisation précautionneuse et conforme aux recommandations locales de ces derniers. En effet, l'allergène responsable de la toxidermie peut être un métabolite de la substance active qui peut ne pas être formé au niveau de la peau, la réaction peut ne pas être de mécanisme immunoallergique ou des facteurs de risque concomitants peuvent entrer en jeu (comme une infection virale) entraînant une intolérance transitoire au médicament. De même, en cas de positivité du test, il est important de prendre

en compte le risque de survenue de faux positifs d'où l'importance des témoins positifs et négatifs (33,59). La survenue d'une toxidermie secondaire à un mécanisme d'histamino-libération a été démontrée pour certaines classes pharmaco-thérapeutiques permettant d'affiner le diagnostic du clinicien ainsi que de la conduite à tenir concernant une éventuelle réintroduction de la thérapeutique. Dans ce travail, cet effet a été retrouvé dans un cas impliquant de la codéine (seul le prick-test était positif) ainsi que dans un cas impliquant un PCI (résultats des tests cutanés négatifs et résultat douteux pour la réintroduction IV). Ces deux toxidermies ont été associées à un mécanisme histamino-libérateur et n'ont pas abouti à une contre-indication absolue (25,26,37,59). Enfin, la découverte récente du récepteur MRGPRX₂ a remis en question l'intérêt des différents tests d'exploration allergologique dans la différenciation des réactions d'HSI de mécanisme immunoallergique ou non-immunoallergique. En effet, lors d'une réaction médiée par cette protéine, les tests cutanés impliquant les IgE, le dosage des IgE totaux ou spécifiques ainsi que le TAB peuvent s'avérer positifs (22,60).

La grande majorité des études disponibles à ce jour portent sur le délai qu'il est nécessaire de respecter lors de l'exploration d'une possible toxidermie de mécanisme d'HSI immunoallergique. Leurs résultats, desquels émanent les recommandations des sociétés savantes représentées dans le Tableau 6 (excepté pour la NET), sont également appliqués à l'exploration des toxidermies de possible mécanisme d'HSR immunoallergique que l'on sait pourtant plus complexes. Toutes les variables impliquées dans la survenue d'une toxidermie d'HSR immunoallergique (type de toxidermie, médicament impliqué, variants HLA, infection concomitante etc.) montrent la difficulté de mener une analyse globale et l'importance de tenir compte de ces spécificités. Dans cette étude, il a été possible de tenir compte du type de toxidermie et de la classe pharmaco-thérapeutique (classification ATC) impliqués.

Pour les 152 cas aux « timing » précis inclus dans ce travail, le délai médian de réalisation des tests était majoritairement respecté avec une médiane de 9 mois, calculée avec les délais précis de 282 médicaments suspectés. Contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature (17,37), dans notre étude, la proportion de cas dans lesquels les tests étaient positifs n'était pas différente que le test ait été fait dans les délais attendus ou non. Ces résultats pourraient également s'expliquer par la faible taille de l'effectif de notre étude. Cette comparaison n'est cependant pas idéale : en effet, pour étudier précisément le lien entre le délai de réalisation du test et son résultat, il faudrait comparer les résultats des tests effectués chez les mêmes patients à différentes dates (37), Aussi, il faut garder à l'esprit que les résultats de ces tests ne

dépendent pas que des délais de réalisation des tests mais de nombreux facteurs (classe médicamenteuse impliquée, variant HLA, co-infection virale etc.) dont la prise en compte reste complexe.

Plus spécifiquement pour la classe des pénicillines, classe médicamenteuse la plus représentée dans notre étude, aucune différence significative entre la positivité aux tests et le délai de réalisation de ces derniers n'a été retrouvé dans notre étude, contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature (37). En effet, pour la famille des β -lactamines, de nombreuses données permettent d'orienter la réalisation des tests allergologiques en fonction de la gravité et du délai de survenue de la toxidermie. Le délai minimal préconisé par l'EAACI en 2020 pour la réalisation des tests allergologiques des réactions retardées est au minimum de 4 semaines après la résolution de l'atteinte cutanée. Aucun délai maximal n'est mentionné (17). Une perte de réactivité cutanée à plus d'un an des premiers tests d'exploration allergologiques a été décrite dans la littérature pour les toxidermies d'HSI immunoallergiques mais n'est pas connue pour les toxidermies d'HSR immunoallergiques. A. Barbaud suggère une longévité importante et donc une plus grande fiabilité à long terme des résultats des tests réalisés lors d'une réaction retardée (37). L'implication de la médiation cellulaire pourrait expliquer cette tendance.

Les principales limites de cette étude sont liées à la taille et à l'hétérogénéité de la population étudiée limitant les analyses comparatives. L'effectif final de cas étudiés, de petite taille (exclusion de 305 cas d'évènements de suspicion d'HSA), est principalement dû à l'exclusion des cas contenant des données manquantes, au temps nécessaire à la réalisation des tests d'exploration allergologiques (s'étalant parfois sur plusieurs années) ainsi qu'à l'exclusion des suspicions d'HSI et des HSI immunoallergiques prouvées. L'hétérogénéité de la population était à la fois observée au niveau de la diversité des types de toxidermies ainsi qu'au niveau des nombreuses classes pharmaco-thérapeutiques représentées. Les toxidermies spécifiques (DRESS syndrome (18/163), EPF (6/163), PEAG (5/163), SSJ/ NET (1/163)) ont été particulièrement sous-représentées, menant à la décision de leur simple description. La taille de la population d'étude a limité la réalisation du test du Chi² de Pearson à la fois en fonction du type de toxidermie impliqué mais également en fonction de la classe pharmaco-thérapeutique (classification ATC) suspectée.

Enfin, les cas inclus dans cette étude ne s'intéressaient qu'aux évènements indésirables considérés comme de mécanisme d'HSR.

Cette étude en vie réelle, rétrospective pour la sélection des patients, était prospective concernant l'enrichissement de la base de données initiale et donc l'obtention des résultats. Construite avec la même équipe sur plusieurs années, la collecte des données peut être considérée comme homogène. La base de données initiale est forte de ses 468 évènements indésirables de suspicion HSA. De plus, l'exclusion des cas de toxidermies spécifiques (DRESS syndrome, EPF, PEAG, SSJ/ NET) a permis d'obtenir un groupe plus homogène de 133 cas d'évènements indésirables. Enfin, pratiquement tous les types de toxidermies d'HSR ont été retrouvés dans ce travail ainsi qu'une grande diversité de classes pharmaco-thérapeutiques.

Les pratiques établies concernant la réalisation des tests allergologiques, comme le délai à respecter avant leur réalisation ou leur méthodologie, sont essentiellement basées sur des études menées lors de suspicion de réactions d'HSI immunoallergiques. C'est par exemple le cas concernant l'utilisation de la plus haute concentration non-irritante lors de la réalisation d'une IDR (5). De plus, la majorité des études concernant la performance des tests n'est retrouvée que pour quelques classes pharmacothérapeutiques comme la spécificité d'une IDR avec les β -lactamines, l'érythromycine et de la spiramycine (33). Les réactions d'HSR immunoallergiques dépendent de plus de variables que les réactions d'HSI. Afin de déterminer au mieux la sensibilité et la spécificité de chaque test d'exploration allergologique par principe actif/ métabolite/ excipient et par type de toxidermie dans les réactions d'HSR immunoallergiques, des études multicentriques à grande échelle devront être réalisées.

Dans l'attente de l'enrichissement de la littérature concernant l'exploration des toxidermies de suspicion d'HSR immunoallergologique et de la publication de recommandations nationales voire internationales, l'application des délais de réalisation des tests préconisés pour les HSI de suspicion immunoallergique sont plus prudentes. Dans ce but, une éducation thérapeutique des patients, et notamment des parents, quant au bénéfice de ces explorations allergologiques paraît primordiale afin de réduire le nombre de réactions survenues dans l'enfance associés à une éviction « de principe » du médicament sans exploration. La réalisation de cette dernière a également pour objectif une recherche de réactions croisées permettant d'éviter une perte de chance thérapeutique pour le patient.

Conclusion

Dans l'intérêt des patients, en raison de la complexité des toxidermies d'HSR de mécanisme immunoallergique et du nombre important de variables interférant dans leur survenue (nature du médicament testé, variant HLA, co-infection virale etc.), de nouveaux travaux semblent nécessaires afin d'affiner la méthodologie de réalisation de ces tests d'exploration allergologique. Enfin, malgré une volonté d'harmonisation des pratiques, des limites organisationnelles dues aux ressources humaines, matérielles et à l'implication du patient persistent et nécessitent des moyens supplémentaires afin d'optimiser l'organisation de ce circuit.

Bibliographie

1. Nicolas JF. Dossier : Hypersensibilité aux médicaments. *La Revue du Praticien*. sept 2015;65:967-89.
2. @dmin-Toxibul. Les toxidermies médicamenteuses [Internet]. Toxibul. 2020 [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://toxibul.fr/en-savoir-plus-sur-les-toxidermies/>
3. Al Aboud DM, Nessel TA, Hafsi W. Cutaneous Adverse Drug Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533000/>
4. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Médecine Interne*. avr 2015;36(4):256-70.
5. Serrier J, Charpy J, Cravat M, le Mauff B, Leon A, Goret J. Diagnostic de l'hypersensibilité retardée : deux mécanismes immunologiques aux tests de diagnostic in vivo et in vitro. *Revue Francophone des Laboratoires*. avr 2020;52-62.
6. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2020;8(9):S16-116.
7. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am*. janv 2020;104(1):109-28.
8. Béné MC, Lebranchu Y, Lemoin F, Seillès E. Physiopathologie de l'HyperSensibilité Immédiate (HSI). In: *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. p. 129-34.
9. Baldo BA, Pham NH. Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-51740-3>
10. Zambenardi A, Label M. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. oct 2018;109(8):699-707.
11. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2011;127(3):S60-6.
12. 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.
13. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2020;8(9):S3-15.
14. Pillon F. Les toxidermies, quand le médicament est en cause. *Actual Pharm*. févr 2015;54(543):44-7.
15. Bourrain JL. Toxidermies. *Ann Dermatol Vénérologie*. nov 2019;146(11):740-55.
16. Petitpierre S. Multiples étiologies de l'angioœdème. *Rev Médicale Suisse*. 2008;

17. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-15.
18. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2019;143(1):66-73.
19. Tehrany DYA, Laffitte E, Grosгурin O. Syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2016;
20. 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.
21. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. mars 2015;519(7542):237-41.
22. Spoerl D. MRGPRX2, le retour des pseudo-allergies : un pas en avant et deux en arrière. *Rev Médicale Suisse*. 2020;16(689):679-82.
23. Wedi B, Gehring M, Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy*. 2020;75(9):2229-42.
24. McNeil BD. MRGPRX2 and Adverse Drug Reactions. *Front Immunol*. 6 août 2021;12:676354.
25. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. févr 2005;60(2):150-8.
26. Khachman D, Gandia P, Sallerin F, Maily N. Mise au point sur les réactions d'hypersensibilité immédiate et tardive aux produits de contraste iodés. *Therapies*. sept 2009;64(5):331-9.
27. Nosbaum A, Hacard F, Jaulent C, Bensaid B, Rozières A, Vocanson M, et al. Physiopathologie des Hypersensibilités. Effets indésirables immunologiques des médicaments : aspects cliniques [Internet]. INSERM, Université Lyon 1; [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/03/25.02.21-Hypersensibilite-Allergies-medicaments-JF.NICOLAS.pdf>
28. Anci E, Braun C, Marinosci A, Rodieux F, Midun E, Torres MJ, et al. Viral Infections and Cutaneous Drug-Related Eruptions. *Front Pharmacol*. 10 mars 2021;11:586407.
29. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol*. sept 2016;34(5):571-81.
30. Droitcourt C, Le Hô H, Adamski H, Le Gall F, Dupuy A. Docetaxel-induced photo-recall phenomenon: Docetaxel-induced photo-recall phenomenon. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. août 2012;28(4):222-3.
31. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. janv 2021;19(1):19-29.
32. SFD | Fiches information patients [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/page-30-fiches-information-patients>
33. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321-8.

34. Assier H, Gener G, Bernier C. Indication et réalisation des tests allergologiques dans les hypersensibilités retardées médicamenteuses de l'adulte. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. janv 2021;1(1):35-9.
35. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. janv 2013;3(1):3.
36. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity: Skin tests for drug hypersensitivity. *Allergy*. janv 2002;57(1):45-51.
37. Barbaud A. In Vitro and In Vivo Tests in Cutaneous Adverse Drug Reactions. In: Shear NH, Dodiuk-Gad RP, éditeurs. *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [cité 22 juill 2023]. p. 247-63. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-1489-6_18
38. Deruaz CA. Tests cutanés en allergologie : si simple en apparence.... *Rev Médicale Suisse*. 2005;
39. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74(10):1872-84.
40. Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. sept 2017;5(5):1207-11.
41. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
42. Michael. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
43. Goldberg A, Confinocohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. août 1997;100(2):182-4.
44. Lax T, Long A, Banerji A. Skin Testing in the Evaluation and Management of Carboplatin-Related Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. nov 2015;3(6):856-62.
45. Barbaud A. Skin Testing and Patch Testing in Non-IgE-Mediated Drug Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. juin 2014;14(6):442.
46. Roux C, Ben Said B, Milpied B, Bernier C, Staumont-Sallé D, Dezoteux F, et al. Skin Testing and Drug Provocation Tests in Epidermal Necrolysis: A French Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. déc 2022;10(12):3252-3261.e2.
47. Nobile L, Nicolas JF, Olivier S, Coster A, Herman A, Baeck M. Hypersensibilité aux médicaments.
48. Spiewak R. Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. *Open Allergy J*. 22 juill 2008;1(1):42-51.
49. Avenel-Audran M. Photopatch-tests. *Ann Dermatol Vénéréologie*. août 2009;136(8-9):626-9.
50. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.

51. Tests cutanés allergologiques. In: Revêtement cutané [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2020 [cité 7 juin 2023]. p. 86-92. Disponible sur: <https://eu-ireland-custom-media-prod.s3-eu-west-1.amazonaws.com/France/Download/CEDEF476953.pdf>
52. Chabane H, Lefevre S, Dalampira G, Dzviga C, Vitte J, Sarrat A, et al. Nouvelles recommandations françaises en biologie de l'allergie, synthèse. Rev Fr Allergol. juin 2020;60(4):263-5.
53. 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.
54. Thermo Fisher Scientific [Internet]. [cité 28 mai 2023]. ImmunoCAP Specific IgE tests. Disponible sur: <https://www.thermofisher.cn/phadia/wo/en/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/specific-ige-single-allergens.html>
55. Test d'activation des basophiles [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/light-on/test-dactivation-basophiles/>
56. Le test de transformation lymphocytaire (TTL) ou test de prolifération lymphocytaire (TPL) - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20104>
57. Waton J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C, Trechot P, Bursztejn AC, Schmutz JL, et al. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients: Long-term outcome of drug re-challenges. Allergy. juill 2011;66(7):941-7.
58. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: OPTIMAL CONCENTRATIONS FOR DRUG PATCH TESTS. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
59. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. Allergy. 2021;76(5):1325-39.
60. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or "Innate Hypersensitivity"? Int J Mol Sci. 7 juin 2017;18(6):1223.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : DARAN

Prénom : Louise

Titre de la thèse : HyperSensibilité Retardée immunoallergique : étude des délais de réalisation des tests allergologiques

Mots-clés : Toxidermie, Hypersensibilité retardée, Délai de réalisation des tests d'exploration allergologique

Résumé :

A ce jour, aucun consensus international n'existe quant à la méthodologie de réalisation des tests d'exploration allergologique des réactions d'HSR immunoallergologiques. Néanmoins, la littérature décrit l'importance d'une harmonisation des pratiques et notamment du respect d'un délai minimal et maximal de réalisation de ces tests afin d'obtenir une VPP proche de 100 %. Cette étude rétrospective, menée au sein du CHU de Lille de 2019 à 2021, a pour but de décrire ces délais grâce à l'enrichissement d'une base de données élaborée par le service dermato-allergologie.

Selon les recommandations appliquées dans l'établissement, les délais de réalisation des tests étaient de minimum 6 mois pour les cas de DRESS syndrome et compris entre 4 semaines et 1 an pour les autres types de toxidermies. Un total de 163 événements indésirables de suspicion d'HSR immunoallergique impliquant 293 médicaments suspectés ont été inclus puis décrits par type de toxidermie et par classe pharmaco-thérapeutique (classification ATC). La médiane de réalisation des tests allergologiques était de 9 mois (282/293). Les tests allergologiques étaient réalisés dans des délais attendus pour 58 % (95/163) des cas. Pour les 68 cas de délais de réalisation des tests allergologiques non-conformes aux recommandations, les causes de non-respect de ces derniers étaient majoritairement non connues (58/68 soit 85 %). Cependant, plusieurs hypothèses ont pu être formulées quant à l'étiologie de ces dernières les révélant majoritairement inévitables. Le test du Chi² de Pearson réalisé sur les cas de toxidermies spécifiques et sur la classe médicamenteuse des pénicillines suspectées dans ces cas n'a montré aucune différence significative entre les délais de réalisation des tests et leur positivité.

De nombreuses études multicentriques, prospectives et menées à grande échelle sont encore nécessaires à l'établissement de recommandations internationales concernant les toxidermies d'HSR immunoallergiques. Celles-ci devront être menées en fonction de la complexité de ces réactions comme le type de toxidermie impliqué, la classe pharmaco-thérapeutique suspectée et les comorbidités du patient (variant HLA, co-infection virale etc.).

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON

Professeur des Universités – Faculté de pharmacie de Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Directeur, conseiller
de thèse :**

Madame le Docteur Johana BENE

Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Monsieur le Docteur Damien LANNOY

Pharmacien, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Médecin, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille