



HAL
open science

Allergie aux bêtalactamines : devenir des patients après exploration allergologique

Margot Lehericey

► **To cite this version:**

Margot Lehericey. Allergie aux bêtalactamines : devenir des patients après exploration allergologique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03187977

HAL Id: dumas-03187977

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187977v1>

Submitted on 1 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 15 octobre 2020

par

Mme LEHERICEY Margot

Née le 03/07/1992 à Cherbourg-Octeville (*Manche*)

TITRE DE LA THÈSE :

Allergie aux bêtalactamines : devenir des patients après exploration allergologique

Président : Monsieur le Professeur VERDON Renaud

Membres : Madame le Professeur DOMPMARTIN Anne

Monsieur le Professeur BUSTANY Pierre

Docteur MORICE Cécile

Directeur de thèse : Dr MORICE Cécile

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie

M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale
M. COUETTE Pierre-André
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie
M. PITHON Anni
M. SAINMONT Nicolas
Mme SCHONBRODT Laure

Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale
Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle
Mme DERLON-BOREL Annie
Mme LEPORRIER Nathalie

Pharmacologie fondamentale
Hématologie
Génétique

Remerciements

A tous les membres du jury pour avoir consacré du temps pour ce travail. Je remercie tout particulièrement Pr Verdon et Pr Domp martin pour leur disponibilité et tout leur enseignement pendant ma formation.

Merci à Cécile pour tout son investissement et son soutien, qui m'aura accompagné à la fois sur cette thèse et sur mon mémoire et qui m'a fait découvrir le domaine de l'allergologie.

Aux différents services qui m'ont accueilli durant mon internat et aux belles rencontres : à la néphrologie au CHPC qui m'a accompagné dans mes premiers pas d'interne, à Agathe et le service de microbio, à la dermato de Rouen, à la RDED et la MIMI, à la team plaies mobiles, à tout le service de maladies infectieuses du CHU de Caen, et à Hélène ROGER qui m'a donné l'envie et la possibilité de faire de l'infectiologie.

A Elise et nos sorties courses à pied ! A quand le prochain semi?

Aux loubards, la deuxième famille, trop nombreux pour tous les citer ! Avec qui j'ai traversé toutes ces années de médecine.

A mes acolytes Sophie et Ninon !

A Lucie, l'amie de toujours.

A Camille. Réserve-moi une petite place à la Réunion !

A Eléonore, qui a toujours été là pendant ces années de médecine et avec qui la distance n'y change rien.

A Guillaume Cosseron, mon partenaire du 10.30, et à nos soirées à refaire le monde.

A Baptiste Delapierre et son Alice qui ont toujours été présents pour les moments difficiles, comme pour les bons moments !

A mon Baptiste qui a rejoint ma route récemment, et sans qui ces derniers mois n'auraient pas été les mêmes.

Aux Orvains, avec qui les cousinades se font trop rares.

A mes belles-sœurs Lucy et Julie, qui ont appris à supporter la famille Lehericey.

A mes frères et leurs taquineries, sans qui je ne serais pas la même aujourd'hui.

A mes petits neveux et nièces et leur joie de vivre.

A mon père, qui a toujours été présent pour moi et qui m'a toujours soutenue dans tous mes projets.

A ma mère.

Abréviations

AMP : Ampicilline

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AX : Amoxicilline

BPO : Benzylpenicilloyl

C1G : Céphalosporines de 1^{ère} génération

C2G : Céphalosporines de 2^{ème} génération

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporines de 4^{ème} génération

C5G : Céphalosporines de 5^{ème} génération

DMP : Dossiers Médicaux Partagés

DRESS : Drug Reaction with Eosinophils and Systemic Symptoms

EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMP : Exanthème Maculo-Papuleux

ENDA : European Network of Drug Allergy

EPF : Erythème Pigmenté Fixe

ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine

HDJ : Hôpital De Jour

ICAAL : International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology

ICDRG : International Contact Dermatitis Research Group

IBL : Inhibiteurs de Bêta-Lactamases

IDR : Intra-Dermo Réaction

MDM : Minor Determinant Mixture

NET : Nécrolyse Epidermique Toxique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines

SAMS : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline

SARM : *Staphylocoque aureus* Résistant à la Méricilline

SSJ : Syndrome de Stevens Johnson

SDRIFE : Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema

VPP : Valeur Prédictive Positive

Tableaux et figures

Figures

Figure 1 - Structure chimique des pénicillines	3
Figure 2 - Aminocéphalosporines.....	4
Figure 3 - Structure chimique des céphalosporines.....	6
Figure 4 - Structure chimique des carbapénèmes	7
Figure 5 - Structure chimique de l'aztreonam.....	8
Figure 6 - Algorithme simplifié des tests cutanés	30
Figure 7- Algorithme de diagnostic des allergies immédiates aux pénicillines proposé par Torres <i>et al.</i>	41
Figure 8- Algorithme de l'exploration des allergies non immédiates aux bêtalactamines proposé par Romano <i>et al.</i>	42
Figure 9 - Classification des patients en fonction des résultats des tests cutanés et de la réintroduction médicamenteuse	45
Figure 10 - Organigramme d'inclusion des patients.....	49
Figure 11 - Taux de prescription des antibiotiques.....	53
Figure 12 - Antibiotiques non bêtalactamines utilisés	55
Figure 13 - Motif d'utilisation d'un autre antibiotique que celui/ceux autorisés	56

Tableaux :

Tableau 1-Classification de Gell et Coombs	11
Tableau 2 - Classification de Ring et Meissner	12
Tableau 3- Pénicillines et céphalosporines partageant la même chaîne latérale R1 (Campagnan <i>et al.</i>)	24
Tableau 4- Risque d'allergie croisée entre bêtalactamines en fonction de leurs similitudes chimiques selon Zagursky <i>et al.</i>	28
Tableau 5 - Score ICDRG.....	34
Tableau 6 - Sensibilité et spécificité des prick-tests et IDR en fonction des haptènes, estimées dans l'étude de Torres <i>et al.</i>	36
Tableau 7- Concentrations non irritantes de bêtalactamines pour les tests cutanés	40
Tableau 8 – Caractéristiques générales de la population	50
Tableau 9–Comparaison des caractéristiques du groupe A et du groupe B	51
Tableau 10 - Niveau d'adhésion aux résultats des tests en fonction des groupes de patients	52
Tableau 11 – Critères de réutilisation de la/les bêtalactamine(s) autorisée(s)	54

Photographies :

Photo 1 - Urticaire superficielle constituée de lésions arciformes du tronc et des membres supérieurs	13
Photo 2 - Exanthème maculo-papuleux	14
Photo 3 - Pustulose exanthématique généralisée aiguë, placard érythémateux du dos recouvert de pustules sous-cornées	15
Photo 4 - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), œdème et érythème de la face avec pustules et impétiginisation, exanthème diffus	16
Photo 5 - Syndrome de Lyell, décollements cutanés du dos en « linge mouillé », chéilite et ulcérations linguales	17
Photo 6 - Syndrome de Stevens-Johnson, macules et papules érythémateuses avec quelques pseudo-cocardes du dos, chéilite fibrineuse	18
Photo 7 - Erythème pigmenté fixe multiple bulleux des membres inférieurs	19
Photo 8 - Prick tests	31
Photo 9 - Réalisation d'un test de type intradermoréaction	33
Photo 10 - Exploration d'un exanthème maculo-papuleux à l'amoxicilline ; IDR batterie bêtalactamines : dilutions au 1/100ème, 1/10 ^{ème} et pures. Positivité à 24 heures avec infiltration érythémateuse pour amoxicilline et pénicilline G	33
Photo 11 - Pose de patch tests	35
Photo 12 - Exploration d'un DRESS ; patch tests positifs à 48 h pour ceftriaxone, amoxicilline, cloxacilline, pénicilline G et spiramycine	35

Sommaire

I)	INTRODUCTION :	1
II)	GENERALITES :	2
II-1)	Rappels sur les bêtalactamines : structures et fonctions (11-13) :	2
II-1-A	Les pénicillines :	2
II-1-B	Les céphalosporines :	3
II-1-C	Les carbapénèmes :	7
II-1-D	Les monobactames :	8
II-1-E	Les inhibiteurs de bêta-lactamases :	8
II-2)	Rappels sur l'allergie médicamenteuse :	9
II-2-A	Hypersensibilités non allergiques, allergiques : définitions :	9
II-2-B	Les différents types de toxidermies :	10
II-2-C	Hypersensibilité immédiate :	12
II-2-D	Hypersensibilité retardée :	13
II-3)	Allergies aux bêtalactamines :	19
II-3-A	Epidémiologie :	19
II-3-B	Immunologie de l'hypersensibilité aux bêtalactamines :	21
II-3-C	Le risque d'allergie croisée entre bêtalactamines :	21
II-3-D	Explorations allergologiques devant une suspicion d'allergie aux bêtalactamines :	29
III)	OBJECTIFS DE L'ETUDE :	43
IV)	METHODOLOGIE :	43
IV-1)	Population de l'étude :	43
IV-2)	Classification des patients selon les résultats de l'exploration allergologique :	44
IV-3)	Recueil et analyse des données :	46
IV-4)	Statistiques :	47
IV-5)	Ethique :	48
V)	RESULTATS :	49
V-1)	Population de l'étude :	49
V-2)	Evaluation de la compréhension des tests par les patients :	52
V-3)	Le niveau d'adhésion aux tests :	52
V-4)	Antibiotiques pris depuis les tests :	53
V-4-A	Taux de reprise de la/les bêtalactamine(s) autorisée(s) depuis les tests :	53
V-4-B	Les classes antibiotiques utilisées autres que bêtalactamines :	55
V-4-C	Utilisation d'antibiotiques non autorisés par les tests :	56
V-5)	Effets secondaires :	57
V-6)	Traçage des résultats des tests allergologiques :	58
V-6-A	Par les patients :	58
V-6-B	Dans les dossiers médicaux informatisés :	58
V-6-C	Par les pharmacies :	58
VI)	DISCUSSION :	59
VI-1)	Population de l'étude :	59
VI-2)	Les réactions médicamenteuses :	59
VI-3)	Taux de reprise des bêtalactamines :	60
VI-4)	Ressensibilisation après tests :	62
VI-5)	Conséquences de l'utilisation des molécules alternatives :	63
VI-6)	Utilisation de molécules interdites :	64
VI-7)	Notification des résultats par les patients, les pharmacies et dans les dossiers médicaux des patients :	65
VI-8)	Les limites de l'étude :	65
VI-9)	Perspectives et ouvertures pour une meilleure efficacité des tests allergologiques :	66
VII)	CONCLUSION :	68
	BIBLIOGRAPHIE.....	70
	ANNEXES.....	78

I) INTRODUCTION :

Les allergies aux bêtalactamines concernent surtout les pénicillines : les patients se déclarant allergiques aux pénicillines représentent environ 10% de la population hospitalisée (1). Pourtant, seulement 10% des tests cutanés réalisés pour explorer les notions d'allergie aux pénicillines reviennent positifs (2). La prévalence de l'allergie aux pénicillines dans la population générale n'est pas précisément connue, mais elle est estimée entre 0,7 et 10%, selon la méta-analyse de Salking *et al.* de 2001 (3). Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer une telle différence. Les patients confondent souvent allergie et effets secondaires comme les nausées ou diarrhées. Beaucoup de patients n'ont d'ailleurs aucun souvenir précis de l'épisode allergique déclaré et il est alors difficile de déterminer le risque réel d'allergie. Il est également possible que le patient ait réellement présenté un rash, mais secondaire à une infection virale ou à une dégranulation mastocytaire non IgE dépendante favorisée par des facteurs externes, comme la prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien par exemple (4). De plus, de nombreux praticiens posent, par excès, le diagnostic d'allergie chez un patient évoquant une réaction avec les pénicillines, par crainte d'une anaphylaxie (3).

L'impact d'une notion d'allergie sur la prise en charge des patients est pourtant majeur. En effet, l'allergie suspectée ou prouvée oblige souvent à utiliser une antibiothérapie dite de seconde intention pouvant cumuler plusieurs défauts : moins efficace, plus coûteuse, risque d'effets indésirables augmenté, pression de sélection plus élevée. Par exemple, l'infection à *Clostridioides difficile* est favorisée par l'usage plus fréquent de certains antibiotiques souvent placés en alternative aux pénicillines, telles que les fluoroquinolones et la clindamycine (1,5–7).

Les tests allergologiques sont des méthodes sûres et efficaces pour déterminer si un patient est allergique ou non aux bêtalactamines. En cas de négativité, ils permettent la réutilisation des bêtalactamines et diminuent ainsi l'impact de l'utilisation d'antibiothérapies alternatives (8–10). Il serait intéressant de connaître le bénéfice réel de ces tests en pratique, en évaluant le taux de prescription et de reprise de bêtalactamines après évaluation allergologique le

permettant, et en vérifiant leur sûreté par l'absence d'effets indésirables lors de la réutilisation des bêtalactamines.

II) GÉNÉRALITÉS :

II-1) Rappels sur les bêtalactamines : structures et fonctions (11-13):

Les bêtalactamines sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendants qui agissent en interrompant la synthèse de la paroi bactérienne nécessaire à sa survie, en se fixant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

Toutes les bêtalactamines ont comme structure commune le noyau bêta-lactame à quatre chaînons, puis se différencient entre elles par l'ajout de structures différentes.

II-1-A Les pénicillines :

Les pénicillines sont ainsi constituées d'un cycle thiazolidine à cinq chaînons ajouté au cycle bêtalactame, et de chaînes latérales qui les différencient entre elles en leur conférant des propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et un spectre d'action particulier (12) (figure 1).

La première bêtalactamine découverte fut la pénicilline G en 1928, isolée par Alexander Flemming à partir d'un inoculum de *Penicillium notatum*. Son spectre d'action comprend les streptocoques, pneumocoques, leptospires, *Corynebacterium diphtheriae*, tréponèmes et clostridies.

La deuxième génération de pénicillines, les pénicillines M, a été développée contre le *Staphylococcus aureus* devenu résistant à la pénicilline G par sécrétion de pénicillinase. La méticilline et ses dérivés sont stables à l'hydrolyse de cette pénicillinase.

En 1960, apparaissent les aminopénicillines dont le spectre s'élargit vers les bactéries Gram négatif en plus du spectre des pénicillines G, mais qui sont inactives contre le *Staphylococcus aureus* sensible à la Métilcilline (SASM).

Les carboxypénicillines et uréidopénicillines ont un spectre plus large vers les bactéries Gram négatif et sont les seules pénicillines agissant contre *Pseudomonas aeruginosa*.

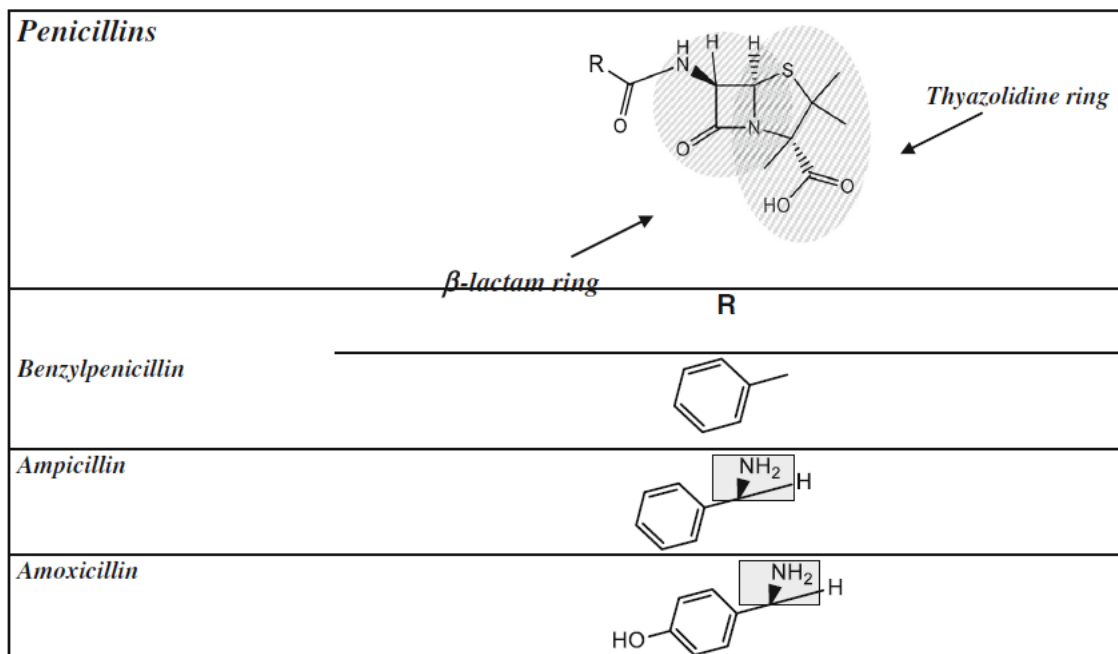


Figure 1 - Structure chimique des pénicillines

II-1-B Les céphalosporines :

Les céphalosporines ont également été développées à partir d'une moisissure du genre *Cephalosporium*. Comme toutes les bêtalactamines, elles partagent le même noyau bêta-lactame. Elles se différencient des pénicillines par le remplacement du cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine à 6 chaînons contenant du soufre, ainsi que deux chaînes latérales R1 et R2. Certaines céphalosporines, dites aminocéphalosporines, partagent la même chaîne latérale que les aminopénicillines ou une structure très proche (14) (figure 2).

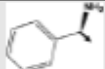
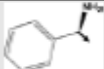

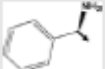

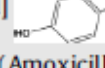
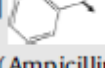
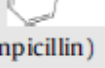
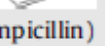
100% Identical R1 side chain	Similar R1 structural components
Cefaclor [Second]  (Ampicillin)	Cefamandole [Second] 
Cefadroxil [First]  (Amoxicillin)	Cefonicid [Second] 
Cefatrizine [First]  (Amoxicillin)	
Cefprozil [Second]  (Amoxicillin)	
Cephalexin [First]  (Ampicillin)	
Cephaloglycin [First]  (Ampicillin)	
Loracarbef [Second]  (Ampicillin)	

Figure 2 - Aminocéphalosporines

Le développement de chaînes latérales R1 et R2 différentes a permis de modifier le spectre d'action des différentes céphalosporines (12) (figure 3). En 2020, on les classe habituellement en 5 générations :

- Les céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G) dont le spectre d'action comprend celui des pénicillines A, des pénicillines M et également les entérobactéries du groupe 2 ;
- Les céphalosporines de 2^{ème} génération (C2G) qui ont une activité variable vis-à-vis des bactéries Gram positif et un spectre contre les bactéries Gram négatif élargi en comparaison aux C1G ;
- Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) qui ont un spectre plus large contre les bactéries Gram négatif que les C1G et C2G mais une moins bonne efficacité anti-cocci Gram positif ;
- Les céphalosporines de 4^{ème} génération (C4G) qui ont un spectre proche de celui des C3G, sont actives contre *Pseudomonas aeruginosa* et augmentent le spectre pour les bactéries

Gram négatif productrices de céphalosporinase de haut niveau. Deux molécules ont été développées : céfépime et cefpirome ;

- Les céphalosporines de 5^{ème} génération (C5G) qui sont au nombre de deux (ceftaroline et ceftobiprole) et ont été développées contre le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM). Elles n'ont pas d'intérêt particulier sur les BGN par rapport aux générations précédentes.

Cephalosporins			
		R₁	R₂
Group A cephalosporins	<i>Ceftriaxone</i>		
	<i>Cefotaxime</i>		
	<i>Cefodizime</i>		
	<i>Cefuroxime</i>		
	<i>Cefepime</i>		
	<i>Ceftazidime</i>		
Group B cephalosporins (Aminocephalosporins)	<i>Cefactor</i>		Cl
	<i>Cephalexin</i>		CH ₃
	<i>Cefadroxil</i>		CH ₃
Group C cephalosporins	<i>Cefazolin</i>		
	<i>Cefamandole</i>		
	<i>Cefoperazone</i>		
	<i>Ceftibuten</i>		

Figure 3 - Structure chimique des céphalosporines

II-1-C Les carbapénèmes :

Les carbapénèmes sont constituées du noyau bêta-lactame et se distinguent des pénicillines par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1, et d'une liaison insaturée en C2, également présente sur les céphalosporines (12) (figure 4). Ce sont des antibiotiques à large spectre, bactéricides, temps-dépendants, actifs contre les bactéries Gram positif, Gram négatif, les non-fermentants et les anaérobies. Ils ont l'avantage d'être d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des bêta-lactamases en raison de leur structure chimique particulière : trans-orientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et présence d'une chaîne hydroxyethyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines. Pour cette raison, ils sont considérés comme des antibiotiques de recours à préserver pour éviter l'émergence de résistances, notamment d'entérobactéries productrices de carbapénémases (15).

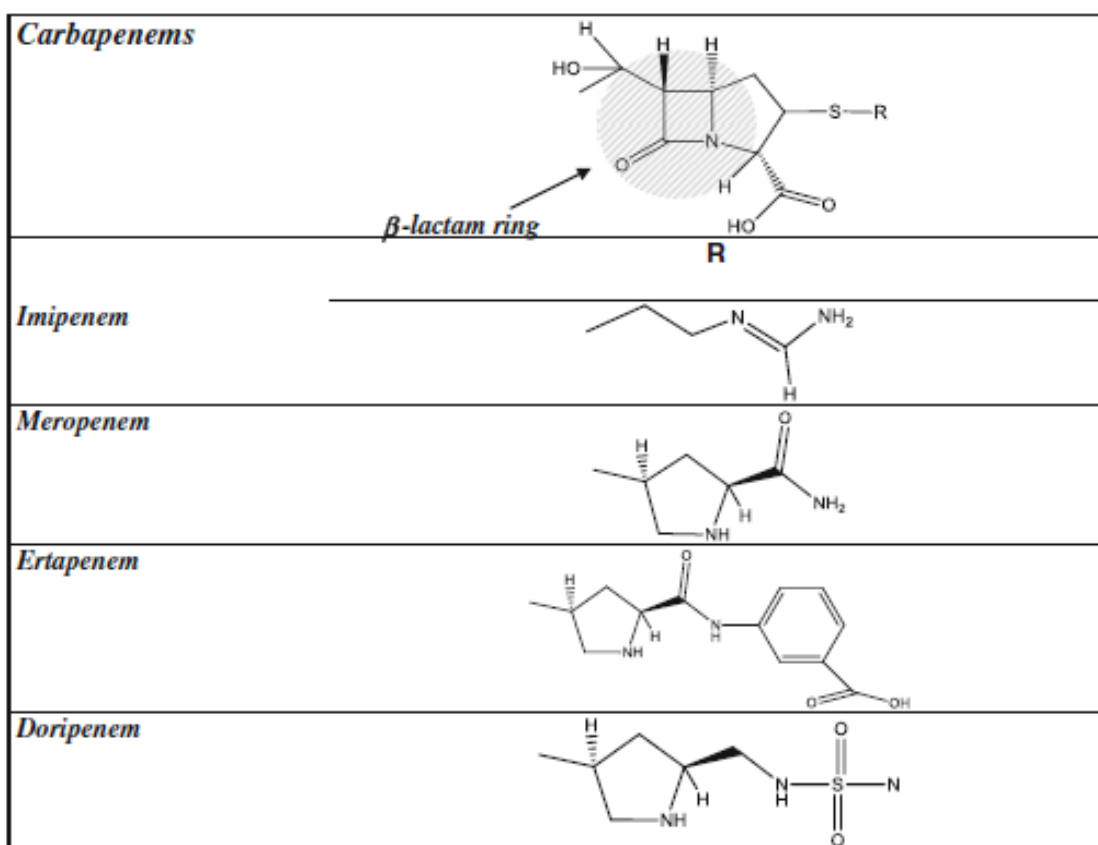


Figure 4 - Structure chimique des carbapénèmes

II-1-D Les monobactames :

Les monobactames sont quant à eux constitués du noyau bêta-lactame et d'une chaîne latérale sans autre noyau ajouté (12) (figure 5). Seul l'aztreonam est commercialisé parmi cette classe d'antibiothérapie. Le spectre d'action est restreint aux bactéries Gram négatif aérobies. Cette molécule a l'avantage d'être moins bien hydrolysée par les bêta-lactamases.

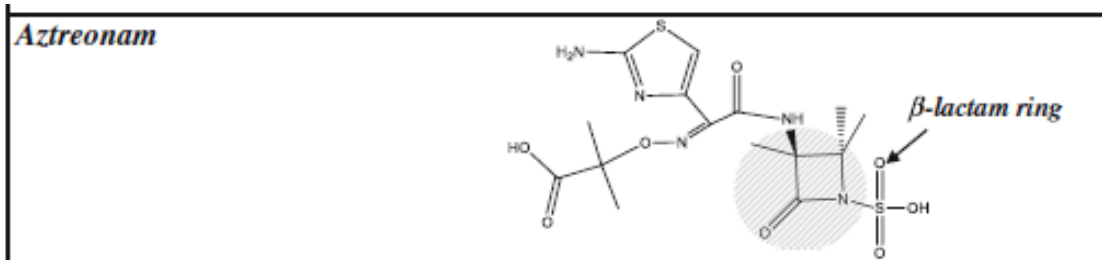


Figure 5 - Structure chimique de l'aztreonam

II-1-E Les inhibiteurs de bêta-lactamases :

Les inhibiteurs de bêta-lactamases (IBL) ont été identifiés au milieu des années 1970, après l'apparition de la pénicillinase TEM-1 chez *Neisseria gonorrhoeae* et *Haemophilus influenzae*. Le premier IBL découvert fut l'acide clavulanique, suivi du sulbactam et tazobactam. De nouveaux IBL ont récemment été développés mais ne font pas partie de la classification des bêtalactamines comme l'avibactam (13).

Ces molécules n'ont pas d'activité propre, mais sont associées aux pénicillines ou céphalosporines afin de garantir leur efficacité, en servant de cible pour les bêta-lactamases.

II-2) Rappels sur l'allergie médicamenteuse :

II-2-A Hypersensibilités non allergiques, allergiques : définitions :

L'hypersensibilité regroupe des symptômes objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose habituellement tolérée. Sont donc exclues de cette définition des réactions à des infections, des symptômes d'auto-immunité ou de toxicité et des réactions normales mais exagérées.

On distingue les réactions d'hypersensibilité allergique et les réactions d'hypersensibilité non allergique (9).

L'hypersensibilité non allergique regroupe les termes d'intolérance ou de pseudo-allergie et ne dépend pas d'un mécanisme immunologique précis. Elle peut être de plusieurs origines (16) :

- pharmacologique : exemple de la libération directe d'histamine par la dégranulation des mastocytes et des basophiles induite par certains médicaments (produits de contraste iodés, la vancomycine, la codéine, les chimiothérapies anticancéreuses) sans pour autant qu'il y ait de mécanismes immunologiques en jeu. Ou encore, exemple de l'aspirine, qui en bloquant la voie des cyclo-oxygénases induit la surproduction de leucotriènes.
- adjuvant : les médicaments sont des xénobiotiques aux propriétés pro-inflammatoires, capables d'activer les cellules de l'organisme (en particulier les cellules endothéliales, les mastocytes). Cet effet adjuvant peut se voir chez certains individus plus sensibles selon un mécanisme idiosyncrasique (disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance).

L'hypersensibilité allergique est une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique. Les effecteurs diffèrent en fonction du type d'allergie (tableau 1). Les allergies médicamenteuses peuvent donc être définies comme des réactions pathologiques liées à un mécanisme immunologique, et induites par une prise médicamenteuse (17). La réaction allergique médicamenteuse est une réaction imprévisible et

indésirable dirigée contre un médicament ou ses métabolites (9). Elle n'est pas dose dépendante et peut apparaître avec de très faibles quantités de médicaments.

Le terme d'allergie médicamenteuse ne peut donc être utilisé qu'une fois le mécanisme immunologique démontré. Dans le cas contraire, on parle d'hypersensibilité non allergique (17,18).

II-2-B Les différents types de toxidermies :

Lorsque l'allergie médicamenteuse atteint la peau, la réaction est appelée toxidermie.

La classification de Gell et Coombs datant de 1975 définit classiquement 4 types d'hypersensibilité qui se sont enrichis plus récemment de sous-types (tableau 1) (19,20), correspondant chacun à une forme clinique d'allergie et un délai de survenue spécifique.

Les médicaments peuvent induire chacune de ces réactions soit individuellement soit simultanément, un même médicament pouvant induire par exemple une réaction de type I et une réaction de type IV (21).

Tableau 1-Classification de Gell et Coombs

Type	Réactifs	Antigènes	Mécanisme physiopathologique	Symptomatologie	Début de survenue des symptômes
Type I	IgE	Antigènes solubles	Dégrenulation mastocytaire	Urticaire, angio-œdème, rhinite, dyspnée, troubles digestifs, hypotension artérielle, choc	Réaction immédiate (< 1 heure) Délai plus long possible avec des réactions dites accélérées (de 1 à 72 heures) (20)
Type II	IgG	Antigènes cellulaires ou matriciels	Cytotoxicité par activation des cellules présentatrices d'antigènes (phagocytes, cellules natural killer)	Thrombocytopénies, anémie hémolytique	5-15 jours
Type III	IgG	Antigènes solubles	Dépôts de complexes immuns	Vasculaites, néphropathies immunologiques, pneumopathies immunologiques, fièvre médicamenteuse	7 à 8 jours pour les maladies sériques 7 à 21 jours pour les vasculaites
Type IVa	IFN γ ou TNF α (immunité type Th1)	Antigènes solubles	Activation macrophagique	rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis, eczéma	5-21 jours
Type IVb	IL-5, IL-4/IL-13 (immunité type Th2)	Antigènes solubles	Inflammation éosinophilique	EMP, DRESS	7-10 jours pour l'EMP 6 semaines pour le DRESS
Type IVc	Lymphocytes T cytotoxiques (perforines, granzyme B, FasL)	Antigènes cellulaires ou activation lymphocytaire directe	Lysé des kératinocytes par activation lymphocytaire	EPF bulleux, syndrome de Lyell ou de Steven-Johnson	EPF bulleux : < 2 jours Syndrome de Lyell et Steven-Johnson : 7-21 jours
Type IVd	Lymphocytes T	Antigènes solubles ou activation lymphocytaire directe	Recrutement et activation neutrophilique	PEAG	< 2 jours

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ; EMP : exanthème maculo-papuleux ; EPF : Erythème Pigmenté Fixe ; PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

II-2-C Hypersensibilité immédiate :

La classification de Ring et Meissner permet de coter la gravité de l'évènement allergique (22) (tableau 2).

Tableau 2 - Classification de Ring et Meissner

Classification de Ring et Meissner	
Grade	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux isolés (urticaire, angioedème)
II	Atteinte modérée d'au moins 2 organes atteints : signes cutanéomuqueux, symptômes cardio-vasculaires (tachycardie, hypotension), symptômes respiratoires (toux ou dyspnée), symptômes digestifs
III	Atteinte sévère : choc anaphylactique, bronchospasme
IV	Arrêt cardio-respiratoire

L'urticaire est la forme la moins sévère des allergies immédiates et se présente sous forme de papules œdémateuses, ortiées, prurigineuses, bien limitées, migratrices, qui disparaissent en moins de 24 heures. Elles représentent 16 % des toxidermies dans l'étude de Fiszenson-Albala *et al.* (23).

L'angioedème est une forme d'urticaire profonde avec un œdème sous-cutané et sous-muqueux qui peut être à l'origine d'une asphyxie en cas d'atteinte oropharyngée (24).



Photo 1 - Urticaire superficielle constituée de lésions arciformes du tronc et des membres supérieurs¹

Seulement 5% des urticaires aiguës résultent d'un mécanisme immuno-allergique, les mécanismes principaux étant pharmacologiques ou par libération aspécifique d'histamine (25).

II-2-D Hypersensibilité retardée :

II-2-D-(a) Exanthème maculo-papuleux (EMP) :

L'EMP est la forme clinique la plus fréquente et représente 50 à 96% des toxidermies (23,26). Il se présente comme une éruption maculo-papuleuse érythémateuse plus ou moins confluyente et plus ou moins diffuse, prédominant au tronc et à la racine des membres. Les lésions peuvent prendre un aspect purpurique aux membres inférieurs. L'éruption cutanée est souvent associée à un prurit ou à une fièvre modérée ($< 38,5^{\circ}\text{C}$), rarement à une atteinte muqueuse (évanthème). Le pic d'apparition des lésions est au 9^{ème} jour, avec des extrêmes allant de 7 à

¹Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

21 jours. Ce délai peut être plus court en cas de réintroductions ultérieures. À l'arrêt du médicament en cause, l'évolution de l'EMP est favorable sans séquelle en une à deux semaines, souvent avec une desquamation (25).



Photo 2 - Exanthème maculo-papuleux²

II-2-D-(b) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) :

Elle débute très rapidement après l'introduction médicamenteuse, généralement dans les 48 heures. Elle se présente comme une éruption scarlatiniforme prédominant dans les grands plis qui se recouvrent rapidement de pustules amicrobiennes superficielles à contenu lactescent. Par endroit, la rupture des pustules peut entraîner un détachement superficiel de la couche sous-cornée de l'épiderme. Elle fait partie des toxidermies sévères en étant brutale et s'accompagnant de fièvre et d'une altération de l'état général. Le tableau global peut faire porter à tort le diagnostic de sepsis (27).

²Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen



Photo 3 - Pustulose exanthématique généralisée aiguë, placard érythémateux du dos recouvert de pustules sous-cornées³

II-2-D-(c) DRESS (drug reaction with hypereosinophilia and systemic symptoms) :

Cette toxidermie sévère représente 10% des toxidermies (23). Elle survient tardivement après l'introduction médicamenteuse, classiquement entre la 2^{ème} et la 6^{ème} semaine. Néanmoins, l'étude de Soria *et al.* a montré la possibilité de DRESS de survenue courte (<21 jours), possiblement en lien avec la classe médicamenteuse (bêta-lactamines et produits de contraste iodés) (28).

³Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen



Photo 4 - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), œdème et érythème de la face avec pustules et impétiginisation, exanthème diffus⁴

Elle est caractérisée par une éruption étendue, pouvant être érythrodermique, s'accompagnant d'un œdème du visage, d'un prurit, d'adénopathies périphériques et de fièvre pouvant aller jusqu'à > 39 °C. Des atteintes viscérales peuvent être retrouvées (hépatite, pneumopathie, insuffisance rénale). Au niveau biologique, il existe une hyperéosinophilie souvent $> 1500/\text{mm}^3$, un syndrome mononucléosique et fréquemment des réactivations virales du groupe herpes (Human Herpes Virus 6, 7, cytomegalovirus, virus d'Epstein-Barr) (27).

II-2-D-(d) Nécrolyse épidermique toxique (NET) :

Ce sont les toxidermies les plus sévères caractérisées par une nécrose de l'épiderme et des décollements diffus. Deux formes sont distinguées en fonction de la surface cutanée atteinte : le syndrome de Lyell ($> 30\%$), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ($< 10\%$) et syndrome de chevauchement entre les deux.

⁴Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

Des signes peu spécifiques apparaissent 7 à 21 jours après l'introduction du médicament inducteur (fièvre, pharyngite, brûlures oculaires) et sont rapidement suivis par la phase d'état en quelques heures à quelques jours : érosions muqueuses, bulles cutanées flasques, décollement de l'épiderme en lambeau (« en linge mouillé »). La fièvre et l'altération de l'état général sont constantes. Des atteintes viscérales sont possibles, notamment pulmonaire par nécrose de l'épithélium bronchique, de pronostic défavorable (27).



Photo 5 - Syndrome de Lyell, décollements cutanés du dos en « linge mouillé », chéilite et ulcérations linguales⁵

⁵Crédits photo : Dr Dima HAIDAR, service de dermatologie du CHU de Caen



Photo 6 - Syndrome de Stevens-Johnson, macules et papules érythémateuses avec quelques pseudo-cocardes du dos, chéilite fibrineuse⁶

II-2-D-(e) Erythème pigmenté fixe (EPF) :

C'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, qui est pathognomonique d'une toxidermie. L'érythème survient moins de 48 heures après l'introduction médicamenteuse. Il est constitué d'une à plusieurs (une dizaine) plaques arrondies, d'une dizaine de centimètre de diamètre, souvent infiltrées et douloureuses. Elles peuvent se recouvrir d'une bulle (EPF bulleux). Les lésions disparaissent en quelques jours en laissant une tache pigmentée brune ou ardoisée. En cas de réintroduction du médicament en cause, les lésions réapparaissent au même site (27).

⁶Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen



Photo 7 - Erythème pigmenté fixe multiple bulleux des membres inférieurs⁷

II-2-D-(f) Syndrome Babouin ou symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) :

Cette toxidermie retardée rare est caractérisée par un érythème bien limité et symétrique de la région fessière/péri-anale ou un érythème en V de la région inguinale ou péri-génitale et d'au moins un autre grand pli. La présentation clinique peut se rapprocher d'une PEAG dans sa forme limitée (25,29).

II-3) Allergies aux bêtalactamines :

II-3-A Épidémiologie :

L'allergie aux bêtalactamines représente 42,6% des allergies sévères (30). Jusqu'à 10% de la population générale et jusqu'à 19% des patients hospitalisés se disent allergiques aux bêtalactamines (31). Ces notions d'allergie concernent surtout les pénicillines : 10% de la

⁷Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

population hospitalisée rapporte une histoire d'allergie aux pénicillines (1,32,33), seulement 1% déclarent une allergie aux céphalosporines et rares sont ceux qui se déclarent allergiques à une autre bêtalactamine (34).

En considérant par approximation que 10% de la population des États-Unis rapporte une histoire d'allergie aux pénicillines, cela représenterait 32 millions de personnes aux États-Unis en 2019 (35). Pourtant, seulement 10% des patients qui bénéficient d'une exploration allergologique le sont réellement (2). L'impact de ces notions d'allergie aux pénicillines est pourtant majeur.

Les bêtalactamines sont les antibiotiques les plus prescrits en première intention. Dans le rapport 2018 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (36), l'amoxicilline représente 41,4% de la consommation antibiotique en établissements de santé et l'association amoxicilline-acide clavulanique 23,8%. Rapporter une allergie aux bêtalactamines conduit à l'utilisation d'antibiotiques dits de seconde intention : fluoroquinolones, clindamycine et vancomycine, avec des conséquences sur l'efficacité du traitement antibiotique, ainsi qu'un impact écologique et économique (5,7).

L'utilisation d'antibiotiques alternatifs moins efficaces peut, en effet, conduire à une perte de chance : antibiothérapie probabiliste moins souvent adaptée (37), plus d'échecs cliniques sous traitements alternatifs aux bêtalactamines (38). Les conséquences peuvent être graves avec une augmentation de la mortalité, notamment chez les patients en hématologie ou en cas de bactériémie à SARM (39–41).

Ces traitements de seconde intention ont également pour conséquence une augmentation des colites à *Clostridioides difficile* d'environ 25% selon les études (5,6,42). Dans l'étude de cohorte appariée de Blumenthal *et al.*, ce chiffre s'élève à 26% (42). L'impact écologique de ces antibiothérapies de seconde intention est également mis en évidence dans l'étude de cohorte rétrospective de Macy *et al.* faite aux États-Unis avec un nombre plus important d'infections à SARM de 14,1% et à Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV) de 30,1% chez les patients allergiques à la pénicilline par rapport aux patients non allergiques (5).

Du point de vue économique, le surcoût hospitalier de ces antibiothérapies de second choix utilisées chez les patients rapportant une allergie à la pénicilline est évalué à 63% plus important (43).

II-3-B Immunologie de l'hypersensibilité aux bêtalactamines :

Dans les allergies immédiates IgE médiées, le noyau bêta-lactame, les noyaux thiazolidine et dihydrothiazine ainsi que les chaînes latérales peuvent tous être immunogènes, mais ce sont les chaînes latérales qui sont particulièrement importantes dans la reconnaissance immunologique et qui participent le plus souvent aux réactions croisées entre bêtalactamines (12).

Par ailleurs, les produits de dégradations chimiques des molécules sont également immunogènes. Les pénicillines sont par exemple rapidement métabolisées en benzylpénicilloyl qui est considéré comme le déterminant majeur de l'allergie à la pénicilline. Le métabolite est stable et se lie facilement aux conjugués protéiques, créant ainsi des haptènes potentiellement immunogènes. Les autres métabolites (penilloate, penicilloate, pénicilline native) sont considérés comme des déterminants mineurs des allergies. De plus, les pénicillines semi-synthétiques produisent également des métabolites uniques, y compris des parties de la chaîne latérale qui peuvent agir comme allergènes. Une réaction à un composant majeur de dégradation peut ainsi entraîner une allergie croisée entre diverses molécules qui partagent ce même produit de dégradation, comme les pénicillines G et les aminopénicillines qui se dégradent toutes deux en benzylpénicilloyl (11).

II-3-C Le risque d'allergie croisée entre bêtalactamines :

C'est surtout le risque d'allergie croisée entre pénicillines et autres bêtalactamines qui est connu (12).

II-3-C-(a) Le risque d'allergie croisée entre pénicillines :

L'utilisation d'une pénicilline d'une classe différente de celle incriminée en cas d'allergie immédiate ou retardée est déconseillée en raison du risque élevé d'allergie croisée entre les différentes classes de pénicillines (12). Ce risque n'est néanmoins pas de 100%.

La réactivité sélective fait référence à une situation dans laquelle un patient développe des allergies à un agent spécifique de la classe des pénicillines, mais peut tolérer d'autres agents de la même classe (44).

Les principaux agents qui présentent une réactivité sélective au sein de la classe des pénicillines sont les aminopénicillines telles que l'amoxicilline et l'ampicilline. La raison la plus probable de cette réactivité sélective est une immunogénicité induite par la chaîne latérale spécifique aux aminopénicillines (44).

Dans l'étude de Torres *et al.*, parmi 290 sujets ayant une allergie immédiate à une pénicilline confirmée par tests cutanés, dosage des IgE spécifiques et réintroduction, 42,1% des sujets avaient des tests positifs à l'amoxicilline, négatifs pour les déterminants des benzylpénicillines et ont toléré la réintroduction d'une benzylpénicilline. Ils sont dits répondeurs sélectifs (45).

Dans une étude de Romano *et al.* (46), 33 des 60 patients rapportant une allergie retardée de type EMP au cours d'un traitement par aminopénicilline avaient des IDR et patch-tests positifs à l'amoxicilline et ampicilline, et seulement 3 patients avaient des tests positifs à une benzylpénicilline.

L'utilisation d'une benzylpénicilline reste déconseillée en cas d'allergie immédiate ou retardée aux aminopénicillines en l'absence de tests cutanés négatifs et de tests de réintroduction bien tolérés.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude de cohorte permettant d'estimer le risque d'allergie croisée avec les autres pénicillines. Néanmoins, une étude de cas a montré la bonne tolérance de l'amoxicilline et du céfuroxime chez deux patients ayant présenté une allergie immédiate à la cloxacilline prouvée par tests cutanés (47).

En pratique clinique néanmoins, dans un contexte d'allergie prouvée à une pénicilline, la recommandation d'utilisation d'une autre pénicilline reste très rare.

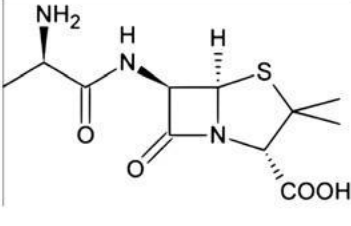
II-3-C-(b) Le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines :

Les pénicillines et les céphalosporines se différencient par leur structure chimique et leur mode de dégradation. Les pénicillines sont composées d'un anneau thiazidine à 5 chaînons et les céphalosporines d'un noyau dihydrothiazine à 6 chaînons. Les pénicillines se dégradent en formant un composé stable, le benzylpenicilloyl, qui est un déterminant majeur dans les allergies aux pénicillines, tandis que les céphalosporines se dégradent en molécules instables sans ressemblance avec le benzylpenicilloyl. Par conséquent, sur la base de ces différences chimiques et de dégradation, la réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines devrait être minimale (11,48).

Il est souvent admis depuis la publication de Dash *et al.* datant de 1975 qu'il existe un risque d'allergie croisée aux céphalosporines de 10% en cas d'allergie aux pénicillines (49). Cette étude contient néanmoins au moins 2 biais qui ont conduit à surestimer ce risque : un patient était considéré allergique aux pénicillines sur simple déclaration et les préparations de céphalosporines à tester au moment de l'étude pouvaient contenir des pénicillines (11).

Des études plus récentes ont permis de mieux caractériser ce risque et de le pondérer en fonction du type de céphalosporines. Le risque d'allergie croisée semble, en effet, surtout vrai avec les céphalosporines de première génération (C1G) qui partagent la même chaîne latérale R1 que les pénicillines (50,51).

Tableau 3- Pénicillines et céphalosporines partageant la même chaîne latérale R1 (Campagnan *et al.*)

Penicillin	Cephalosporins That Cross React	Common R1 Side Chain
Amoxicillin Ampicillin	Cefaclor† Cefadroxil* Cefatrizine* Cefprozil† Cephalexin* Cephadrine*	

Dans l'étude de Romano *et al.* de 2004, 128 patients avec une allergie immédiate aux pénicillines confirmée par tests cutanés ont été testés à différentes céphalosporines (C1G : céfalotine ; C2G : céfamandole, céfuroxime ; C3G : céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime). Les tests cutanés ont été positifs pour 14 patients dont 9 pour céfamandole et/ou céfalotine (C2G et C1G qui partagent la même chaîne latérale que les pénicillines). Les 5 autres patients ont eu des tests positifs aux autres céphalosporines qui ne partagent pourtant pas la même chaîne latérale que les pénicillines. Cent un patients ont accepté la réintroduction de ceftriaxone et céfuroxime-axetil parmi ceux qui avaient des tests cutanés négatifs ou seulement positifs à céfamandole ou céfalotine. Aucune réaction n'a été observée chez ces patients. La réactivité croisée avec les C3G semble donc plus faible qu'avec les C1G et C2G. Les auteurs préconisent toutefois de réaliser des tests cutanés aux céphalosporines avant leur réintroduction en raison de la réactivité pour 14 patients, et notamment chez 5 patients avec une céphalosporine qui ne partage pourtant pas la même chaîne latérale que les pénicillines (52).

L'étude de Romano *et al.* de 2016 s'intéresse cette fois-ci au risque de réaction croisée avec les céphalosporines en cas d'allergie retardée aux pénicillines. Deux cent quatorze patients ont été inclus et ont été testés à plusieurs céphalosporines : C1G : céfalexine, céfadroxil, céfaclor ; C2G : céfuroxime; C3G : ceftriaxone. Aucun test n'a été positif au céfuroxime et à la ceftriaxone et tous les patients ont bien toléré la réintroduction de ces traitements. Quarante patients avaient des tests positifs pour les amino-céphalosporines (céfalexine, céfaclor et céfadroxil). Parmi les 174 sujets ayant eu des tests aux amino-céphalosporines négatifs, 170 ont accepté leur réintroduction et il a été observé une réaction à type d'EMP au céfaclor. La réactivité croisée avec les C1G est de nouveau bien mise en évidence mais sans réaction avec les C2G et C3G cette fois-ci (53).

Dans la méta- analyse de Pichichero *et al.* de 2007, il est également bien montré un sur-risque d'allergie croisée avec les C1G en cas d'allergie aux pénicillines documentée ou non, avec un OR = 4,79 (IC à 95% compris entre 3,71 et 6,71 ; p = 0,00001). En ce qui concerne les C2G et C3G, pas de sur-risque démontré cette fois-ci avec des OR respectifs de 0,45 (IC 95% compris entre 0,18 et 1,13) et 0 ,85 (IC 95% compris entre 0,51 et 1,42) (48).

Toutes ces études démontrent bien que le risque de réactivité croisée entre les pénicillines et les C1G existe et est inférieur à 10%. Concernant les C3G, le risque semble négligeable, évalué inférieur à 1% et dépend du type d'allergie (immédiate ou retardée). Les auteurs de ces différentes études ne concluent néanmoins pas à la même conduite à tenir, certains préconisant leur réintroduction plus facilement que d'autres qui restent plus prudents.

L'exploration allergologique avec tests cutanés +/- réintroduction de différentes classes de céphalosporines apparaît donc comme la solution la plus prudente avant prescription de céphalosporines, en cas d'allergie prouvée à la pénicilline.

II-3-C-(c) Le risque d'allergie croisée entre pénicillines et carbapénèmes :

L'étude de Saxon *et al.* en 1988 retrouvait un taux de près de 50% de réactivité entre les pénicillines et les carbapénèmes incitant à ne pas les prescrire en cas de notion d'allergie. Ces résultats étaient néanmoins basés sur la réactivité aux prick-tests et IDR sans test de réintroduction (54).

Des études plus récentes, notamment de l'équipe de Romano *et al.*, ont en fait démontré un risque bien plus faible, admis ce jour inférieur à 1%.

L'étude prospective de 2006 a inclus 112 patients avec un antécédent d'allergie immédiate aux pénicillines confirmée par tests cutanés. Chaque patient a bénéficié de tests cutanés aux carbapénèmes, positifs pour seulement l'un d'entre eux. Un test de réintroduction a été réalisé chez les 111 patients restants, sans aucune réaction observée (55).

L'étude prospective de 2015 a montré la bonne tolérance des carbapénèmes chez les patients ayant une hypersensibilité immédiate aux pénicillines. Les 212 patients inclus ont bénéficié de tests cutanés aux carbapénèmes. Aucune réaction n'a été observée. Deux cent onze patients ont accepté la réintroduction médicamenteuse sans aucune réaction également (56).

L'étude de 2013 portant cette fois-ci sur les patients aux antécédents d'allergie retardée aux pénicillines a montré également une excellente tolérance aux carbapénèmes chez les 213 patients inclus : négativité des tests cutanés et absence de réaction observée lors de la réintroduction médicamenteuse chez tous les patients (57).

Malgré ces résultats rassurants, les auteurs restent prudents et recommandent de réaliser des tests cutanés avant traitement par carbapénème en raison de la bonne valeur prédictive négative des tests et de l'existence d'un faible risque de réaction croisée (12).

II-3-C-(d) Le risque d'allergie croisée entre pénicillines et monobactames :

Le risque d'allergie croisée aux monobactames est considéré comme nul et permet leur utilisation en cas d'allergie aux pénicillines.

Deux études de 2008 et 2015 ont montré l'excellente tolérance de l'aztreonam en cas d'allergie immédiate aux pénicillines avec l'absence de réactivité croisée chez 252 patients au total (56,58).

Deux autres études se sont intéressées au risque d'allergie croisée avec l'aztreonam en cas d'allergie retardée aux pénicillines et aucune réaction croisée n'a été mise en évidence chez 308 patients au total (53,59).

II-3-C-(e) Le risque d'allergie croisée avec les inhibiteurs de bêta-lactamases :

Les IBL n'étant pas utilisés seuls mais en association avec une autre bêta-lactamine, il est difficile de déterminer la responsabilité de chacune des deux molécules en cas de réaction allergique et s'il existe un risque de réaction croisée.

Dans l'étude de Blanca *et al.*, 268 patients avec une histoire d'allergie immédiate à l'amoxicilline ou l'amoxicilline-acide clavulanique ont été inclus. L'allergie immédiate à l'un de ces composants a été prouvée par tests cutanés et réintroduction pour seulement 58 d'entre eux : 78% étaient répondeurs sélectifs à l'amoxicilline (ont toléré les pénicillines G et V) et 22% étaient répondeurs sélectifs à l'acide clavulanique (ont toléré les pénicillines G, V et l'amoxicilline). Pour 31 patients, c'était l'amoxicilline-acide clavulanique qui était l'antibiotique impliqué dans l'évènement allergique et 35% de ces patients étaient des répondeurs sélectifs à l'acide clavulanique (60).

Les tests cutanés sont donc indispensables pour déterminer la responsabilité de chacune des deux molécules lors d'une réaction à une association pénicilline-inhibiteur de bêtalactamases.

II-3-C-(f) Risque d'allergie croisée entre céphalosporines et autres bêtalactamines :

Il existe moins de données sur le risque d'allergie au sein de la classe des céphalosporines, mais il est moins important qu'avec les pénicillines. Le risque d'anaphylaxie aux céphalosporines est compris entre 0,0001% et 0,1% tandis qu'il est compris entre 0,01% et 0,05% pour les pénicillines (11).

Le risque d'allergie croisée au sein même de la classe des céphalosporines est surtout lié aux similitudes des chaînes latérales mais pas uniquement : parmi 102 patients ayant une allergie immédiate aux céphalosporines prouvée par tests cutanés, 73 ont eu des réactions croisées entre céphalosporines de 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} générations parmi ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime, cefepime, cefodizime, et ceftazidime, 13 ont eu des réactions croisées au sein de la classe des aminocéphalosporines, et 9 ont eu des réactions croisées entre céphalosporines ne partageant pas les mêmes chaînes latérales (61).

Concernant le risque d'allergie croisée avec les autres bêtalactamines, le risque relatif d'allergie croisée entre aminocéphalosporines et pénicillines est estimé à 3. La même étude portant sur 98 patients ayant une allergie aux céphalosporines prouvée par tests cutanés a montré 2 réactions avec l'aztreonam et 1 réaction avec l'imipénème (62).

Le tableau suivant proposé par Zagursky *et al.* résume le risque d'allergie croisée entre bêtalactamines selon leurs similitudes chimiques (30).

Tableau 4- Risque d'allergie croisée entre bêta-lactamines en fonction de leurs similitudes chimiques selon Zagursky et al.

	1st								2nd								3rd								4th		5th		Mono							
	Cefadroxil	Cefatrizine	Cephalexin	Cefezolin	Ceftazole	Cephalothin	Cephapirin	Cefoxitin	Cefuroxime	Cefotetan	Cefprozil	Cefaclor	Cefonicid	Cefamandole	Cefoperazone	Ceftibuten	Cefdinir	Cefixime	Ceftriaxone	Cefditoren	Cefodizime	Cefotaxime	Cefpodoxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefpirome	Ceftaroline fosami	Ceflozane	Cefiderocol	Aztreonam						
PCN	Nafcillin																																			
	Oxacillin	r1																																		
	Dicloxacillin	r1																																		
	Penicillin G/V	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1					
	Piperacillin	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1				
	Ampicillin	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1			
	Amoxicillin	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1			
	Cefuroxime	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1			
1st	Cefazolin																																			
	Ceftazole																																			
2nd	Cephalothin																																			
	Cephapirin																																			
	Cefoxitin																																			
	Cefuroxime																																			
	Cefotetan																																			
	Cefprozil																																			
	Cefaclor																																			
	Cefonicid																																			
	Cefamandole																																			
	Cefoperazone																																			
3rd	Ceftibuten																																			
	Cefdinir																																			
	Cefixime																																			
	Ceftriaxone																																			
	Cefditoren																																			
	Cefotaxime																																			
	Cefpodoxime																																			
	Ceftazidime																																			
	Cefepime																																			
	Ceftaroline fosami																																			
4th	Cefepime																																			
	Cefpirome																																			
5th	Ceflozane																																			
	Ceftaroline fosami																																			
Mono	Cefiderocol																																			
	Aztreonam																																			

FIGURE 3. Comparison of R₁ and R₂ structural similarities between β-lactam drugs. Drugs that have identical R₁ or R₂ structures are listed as R1 (red cell) or R2 (gold cell). If only the ring or branch chain moiety of the R₁ structure is identical, it is listed as R1' or R1'', respectively. Drugs that have similar R₁ or R₂ structures are listed as r1 or r2. If only the ring or branch chain moiety of the R₁ structure is similar, it is listed as r1' or r1'', respectively. Blank cells imply no R₁ or R₂ structural similarities.

II-3-D Explorations allergologiques devant une suspicion d'allergie aux bêtalactamines :

Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique à une pénicilline ou à une bêtalactamine, un diagnostic de certitude doit être établi dès que possible, étant donné que ces molécules représentent des antibiotiques de choix pour de très nombreuses situations infectiologiques.

Une procédure de standardisation des tests a été mise en place en Europe par l'ENDA (European Network of Drug Allergy) et par l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) (9).

Ces recommandations incluent plusieurs étapes essentielles : l'interrogatoire et les données cliniques (questionnaire standardisé), le dosage des IgE spécifiques (si réactions immédiates), les tests cutanés et les tests dits de provocation ou de réintroduction (en cas de tests cutanés négatifs).

D'après l'ENDA, le bilan allergologique doit se faire minimum 1 mois après la réaction médicamenteuse, mais par précaution certaines équipes préconisent d'attendre 6 semaines.

II-3-D-(a) L'interrogatoire :

L'histoire clinique est fondamentale et a une valeur prédictive positive (VPP) comprise entre 20 et 100 % dans le diagnostic d'une allergie selon le médicament et la présentation clinique. Les photographies des réactions sont très utiles quand cela est possible ou au mieux un examen physique lors de la réaction. La VPP de l'interrogatoire lors d'une suspicion d'allergie aux pénicillines est de 14% (IC 95%) dans l'étude de Salkind *et al.* (3). L'interrogatoire est l'étape primordiale du diagnostic. Il s'agit d'une véritable « enquête policière » qui doit décrire précisément les symptômes présentés par le patient avec impérativement :

- le délai de survenue des symptômes après la prise de l'antibiotique,
- la durée des symptômes,
- le grade de sévérité de la réaction,
- l'effet de l'arrêt du médicament,

- les administrations antérieures de l'antibiotique,
- la prise éventuelle de médicaments associés,
- les cofacteurs d'anaphylaxie (alcool, aliments, autres médicaments...),
- les antécédents personnels ou familiaux,
- la présence d'une fièvre, d'une altération de l'état général, d'une desquamation, de bulles, d'un décollement cutané, de lésions muqueuses...

Le groupe européen de recherche sur les allergies médicamenteuses ENDA (European Network of Drug Allergy) (18) a élaboré un questionnaire très détaillé comprenant en plus des données cliniques sémiologiques et chronologiques de la réaction supposée allergique, les résultats de toutes les investigations allergologiques, traduit dans plusieurs langues afin d'être disponible et utile en pratique quotidienne pour tous les médecins (63).

Bien qu'essentielle, l'étape d'interrogatoire, ne permet pas un diagnostic de certitude, les tests cutanés étant ensuite fondamentaux.

II-3-D-(b) Les explorations cutanées :

Les tests cutanés aux médicaments notamment bêtalactamines sont réalisés dans la grande majorité en milieu hospitalier en raison du risque potentiel d'anaphylaxie, et dans l'idéal 6 semaines après la réaction.

Il existe 3 méthodes de tests cutanés : les prick-tests, les intra-dermo-réactions (IDR) et les patch-tests. Voici un algorithme simplifié de l'utilisation de ces tests (figure 6) :

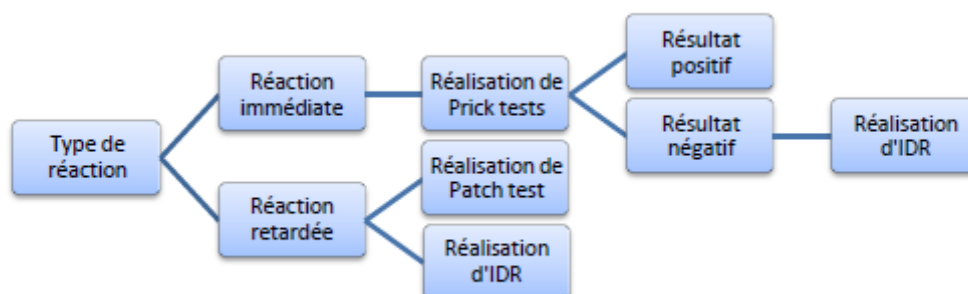


Figure 6 - Algorithme simplifié des tests cutanés

(i) Les prick-tests :

Ils permettent l'exploration des allergies immédiates.

Si l'antibiotique testé est un antibiotique injectable, la dilution se fait dans du chlorure de sodium, de l'eau PPI, ou un diluant phénolé. Si c'est un antibiotique oral, le comprimé est écrasé et mélangé dans de la vaseline ou du chlorure de sodium.

Ce test est en général effectué sur la face antérieure de l'avant-bras ou dans le dos. Une goutte de solution allergénique est déposée à la surface de la peau et l'allergène va être amenée jusqu'au derme superficiel à l'aide d'une pointe. L'allergène va alors provoquer le pontage de deux IgE spécifiques. Cela va conduire à la dégranulation cellulaire et la libération de médiateurs, dont l'histamine.

La lecture du test doit se faire en comparant son résultat à un témoin positif (histamine) et négatif (sérum salé). Le test est positif si on note la présence d'une papule de diamètre supérieur d'au moins 3 mm à celle du témoin négatif (10).



Photo 8 - Prick tests⁸

(ii) Les IDR :

Elles permettent l'exploration des allergies immédiates et retardées.

Elles consistent en l'injection de la molécule à tester dans le derme. L'allergène va alors rejoindre les IgE fixées sur les mastocytes, ce qui va déclencher une réaction d'hypersensibilité immédiate. Il peut également rentrer en contact avec les cellules dendritiques qui vont le présenter aux cellules T, et déclencher dans ce cas une hypersensibilité de type retardée.

Ces tests ne sont réalisés qu'en cas de négativité des prick-tests à 20 minutes. Toutes les précautions nécessaires doivent être prises dans le cas où un traitement d'urgence devrait être

⁸Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

nécessaire (patient sous surveillance médicale pendant au moins 6 h, perfusé). Ils ne sont pas recommandés dans l'exploration des toxidermies sévères notamment bulleuses.

Ils doivent suivre les étapes suivantes (10,64) :

- les dilutions ne doivent pas être préparées plus de 2 h avant la réalisation des tests. Elles sont réalisées à l'aide d'une solution stérile du médicament suspect, diluée séquentiellement dans du sérum salé pur ou phénolé (0,9% NaCl ou 0,5% de phénol dans une solution saline à 0,9%)

- un petit volume (0,04 ml) est injecté face externe de l'avant-bras, ce qui produit une papule de 4 à 6 mm de diamètre.

- la concentration la plus faible est d'abord injectée (10^{-4}). Les résultats sont considérés comme positifs par l'apparition d'une papule de plus de 3 mm de diamètre par rapport au témoin négatif. En cas de négativité, les tests sont poursuivis par injection de doses croissantes à intervalle de 30 minutes, jusqu'à l'injection de la molécule dite « pure ».

- la lecture des tests se fait à 20 minutes, 6 heures, 24 heures, 72 heures voire J+7. En lecture tardive, l'IDR est considérée positive s'il existe une infiltration érythémateuse sur le site d'injection.

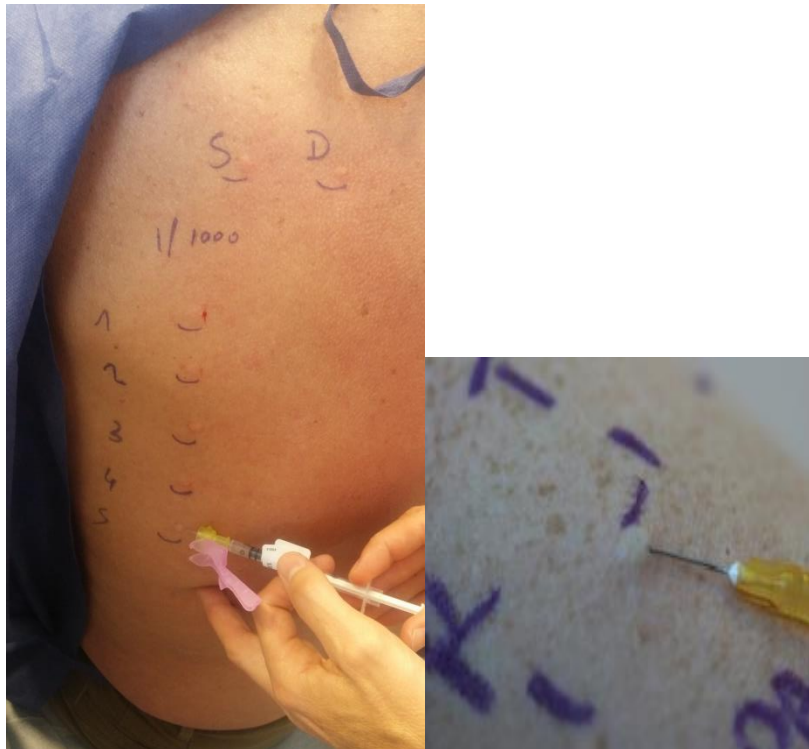


Photo 9 - Réalisation d'un test de type intradermoréaction⁹



Photo 10 - Exploration d'un exanthème maculo-papuleux à l'amoxicilline ; IDR batterie bêtalactamines : dilutions au 1/100ème, 1/10^{ème} et pures. Positivité à 24 heures avec infiltration érythémateuse pour amoxicilline et pénicilline G¹⁰

⁹Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

¹⁰Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

(iii) Les patch tests :

Ces tests sont utilisés pour investiguer les réactions d'hypersensibilité retardée, souvent pour des toxidermies type EMP, EPF, DRESS, syndrome de Lyell ou SSJ.

L'allergène appliqué sur le dos va pénétrer dans l'épiderme, où il sera présenté par les cellules de Langerhans aux cellules T spécifiques. La peau sur laquelle les tests sont déposés doit être propre et ne doit pas présenter de dermatose (acné, folliculite, psoriasis, eczéma).

Les molécules à tester sont déposées sur des supports comportant des cupules en aluminium ou plastique. Les comprimés ou gélules sont dépelliculés, puis réduits en poudre, puis dilués à 30% dans de la vaseline ou de l'eau. Les médicaments injectables sont dilués à 30% dans de l'eau ou de l'alcool. Lorsque l'utilisation de la molécule pure est possible, elle est diluée à 10% dans de la vaseline, de l'eau ou de l'alcool. En cas d'antécédent de réaction sévère, les tests sont réalisés à des concentrations plus faibles (0,1% puis 1%, puis 10%) (10).

La lecture des tests se fait à 48 h, 96 h et à J7. Les critères de positivité sont définis par le score « International Contact Dermatitis Research Group » (ICDRG) (65) (tableau 5).

Tableau 5 - Score ICDRG

Score	Interprétation	Lésion élémentaire
NT	Non testé	Sert à coter un allergène manquant dans une série
–	Négatif	Absence de réaction
+?	Douteux (Fig. 1)	Érythème simple
+	Réaction positive faible	Érythème et œdème
++	Réaction fortement positive (Fig. 2)	Érythème, œdème et vésicules bien visibles
+++	Réaction violemment positive (Fig. 3)	Érythème, œdème et vésicules coalescentes ou bulles
IR	Réaction d'irritation (Fig. 3)	Œdème absent, aspect fripé, papules, pustules, hypopion, vésicules, pétéchies, nécrose



Réaction ++



Réaction +++



Réaction d'irritation : pas d'érythème, pas d'œdème, pas de vésicule, couleur jaune chamois



Photo 11 - Pose de patch tests¹¹

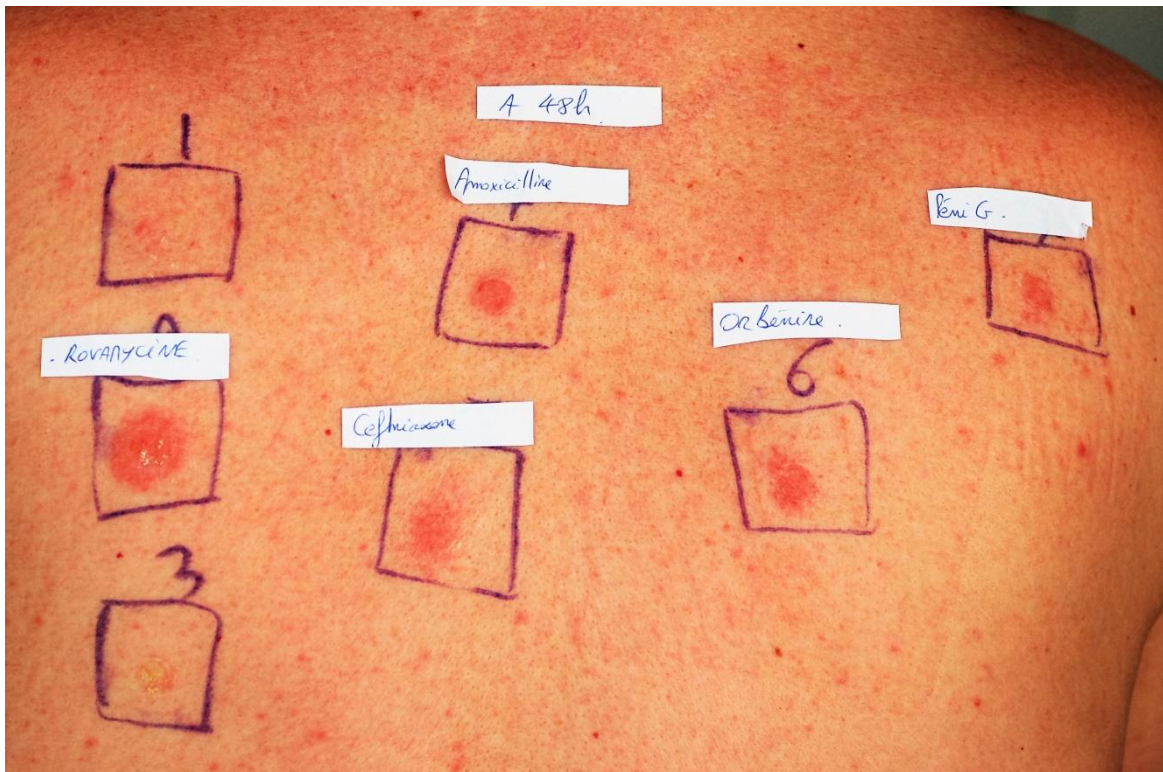


Photo 12 - Exploration d'un DRESS ; patch tests positifs à 48 h pour ceftriaxone, amoxicilline, cloxacilline, pénicilline G et spiramycine¹²

¹¹Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

¹²Crédit photo : Dr Cécile MORICE, service de dermatologie et allergologie du CHU de Caen

(iv) Sensibilité et spécificité des tests cutanés :

Le calcul de la sensibilité et spécificité des tests est difficile car les techniques ne sont pas homogènes et doivent être comparées à un gold standard, le test de provocation, qui ne peut pas être proposé systématiquement pour des raisons éthiques (66).

Dans le cadre des allergies immédiates :

L'étude de Torres *et al.* a estimé la sensibilité et spécificité des prick-tests et IDR en cas d'allergie immédiate aux pénicillines et en fonction de l'haptène utilisé, résumées dans le tableau 6. L'utilisation de l'ensemble des haptènes montre une sensibilité de 70% et une spécificité de 97%. L'amoxicilline est l'haptène qui montre les meilleurs résultats isolément (45).

Tableau 6 - Sensibilité et spécificité des prick-tests et IDR en fonction des haptènes, estimées dans l'étude de Torres *et al.*

Haptène	Sensibilité	Spécificité
BPO/MDM/AX/AMP	70%	97%
BPO	22%	99%
MDM	21%	98%
AX	43%	99%
AMP	33%	99%

BPO : benzylpenicilloyl (déterminant majeur d'allergie); MDM : déterminant mineur d'allergie ; AX : amoxicilline ; AMP : ampicilline

La valeur prédictive des tests est influencée par la probabilité clinique d'allergie. Dans l'étude de Stemberg *et al.*, 319 patients avec une histoire d'allergie aux pénicillines ont été classés en 3 groupes : histoire « convaincante » lorsque l'histoire était compatible avec une allergie immédiate IgE médiée, « vague » et « improbable ». Les tests cutanés se sont révélés positifs dans 14,1% pour les patients avec une histoire « convaincante », dans 6,7% des cas pour les patients avec une histoire « vague » et dans 0 cas pour les patients avec une histoire « improbable » (67). Néanmoins l'étude de Wong *et al.* n'a pas permis quant à elle de mettre en évidence des facteurs prédictifs de positivité des tests (68). L'histoire clinique de l'allergie ne suffit donc pas à elle seule pour établir le diagnostic d'allergie, ce qui renforce l'utilité des tests cutanés.

Dans le cadre des allergies retardées :

La sensibilité et spécificité des tests cutanés dans le cadre de l'allergie retardée n'est pas bien connue. Dans l'étude de Romano *et al.* qui a évalué 241 sujets avec une notion d'allergie retardée aux pénicillines, les patchs tests au BPO sont revenus positifs dans 7,5% des cas, et ceux à l'AX et l'AMP dans 37,3% des cas. Les IDR au BPO étaient positives dans 12% des cas et les IDR à l'AX et l'AMP dans 39% des cas. Cela ne permet pas de donner pour autant la sensibilité du test. La spécificité par contre est estimée à 100% dans cette étude (69).

II-3-D-(c) Les tests in vitro :

(i) Dosage des IgE spécifiques :

Il permet l'exploration des allergies immédiates et est souvent réalisé chez les patients présentant des tests cutanés négatifs malgré une histoire clinique en faveur. Il a l'avantage de ne pas faire encourir de risque au patient mais est moins sensible et plus coûteux que les tests cutanés (66).

Le bénéfice des tests in vitro et in vivo est différent. C'est donc leur combinaison qui va être intéressante (70,71). Dans l'étude de Blanca *et al.*, 74% des patients avec au moins un test cutané positif (BPO et/ou AX et/ou MDM) avaient au moins un dosage IgE positif à l'AX ou BPO. Parmi les patients qui avaient des tests négatifs, 42% avaient au moins un dosage IgE positif à l'AX ou BPO. La spécificité des tests est calculée entre 96% et 100% (70).

(ii) Dosage des IgG spécifiques :

La quantification des IgG spécifiques aux bêtalactamines n'est pas un bon test. Ils sont le marqueur d'un contact aux bêtalactamines plutôt que d'une allergie (66).

(iii) Dosage de l'histamine et de la tryptase :

L'histamine est libérée par les mastocytes et les basophiles. Dans le sang, elle ne peut être détectée que quelques minutes après la réaction, car elle est rapidement métabolisée en N-méthylhistamine.

La tryptase est libérée exclusivement par les mastocytes. Des niveaux élevés peuvent être détectés dans le sang jusqu'à plusieurs heures après le début de la réaction, ce qui en fait un très bon marqueur dans le diagnostic des réactions immédiates aux médicaments (66).

Ces deux dosages ne sont utiles qu'au moment où le patient fait la réaction, mais ne peuvent pas être utilisés a posteriori.

(iv) Autres tests développés :

Plusieurs tests in vitro ont été décrits mais n'ont pas encore été validés dans la prise en charge des patients.

Le test d'activation des basophiles cherche à reproduire in vitro le déclenchement de la réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE en mettant directement en contact les basophiles avec les allergènes incriminés. Dans l'exploration des allergies immédiates aux bêtalactamines, il a une sensibilité estimée de 50% et une spécificité de 93% (72).

Le test d'activation cellulaire quantifie les sulfidoleukotriènes (LTC4 et ses métabolites LTD4 et LTE4) qui sont produits lors de la stimulation in vitro des leucocytes sanguins par les médicaments. Dans le cadre de l'exploration des allergies immédiates aux pénicillines, il a une sensibilité estimée de 46% et une spécificité entre 79 et 89% (66).

Le test de transformation lymphocytaire permet de mesurer la réponse proliférative lymphocytaire en contact d'un antigène. Il mesure donc la réponse cellulaire spécifique. Une étude portée sur 78 patients avec allergie retardée aux pénicillines a montré une sensibilité de 74% et une spécificité de 85% (73). Cette technique est toutefois coûteuse et chronophage car nécessite un délai d'une semaine.

Malgré ces résultats prometteurs, ces techniques doivent être validées sur des plus grandes études avant d'être intégrées dans la prise en charge des patients (74,75).

II-3-D-(d) Les tests de provocation :

Ce sont actuellement les meilleurs outils dans le cadre de l'exploration allergologique, mais sont parfois non réalisables pour des raisons éthiques. Il convient, en effet, de ne pas réaliser ces tests en cas d'allergie grave (DRESS, PEAG, NET ou choc anaphylactique), chez les femmes enceintes ou en cas de comorbidités pouvant décompenser lors des tests (asthme incontrôlé, insuffisance cardiaque sévère par exemple) (76).

Ils sont réalisés en cas de négativité des tests cutanés et consistent en la réintroduction orale ou intra-veineuse de la molécule incriminée à dose croissante. Les modalités de ces tests de provocation dépendent de la molécule testée, du type d'allergie et de la gravité (76). Ils permettent de confirmer l'allergie lorsque les tests cutanés sont négatifs. Dans l'étude de Torres *et al.* de 2001, ayant étudié le diagnostic des allergies immédiates aux pénicillines, il a été montré que les tests de provocation ont été nécessaires dans 25% des cas pour confirmer l'allergie (45).

En cas de signes de gravité de la réaction initiale, c'est une molécule alternative qui sera réintroduite en cas de nécessité.

Les tests de provocation ont toutefois leurs limites. Un test négatif ne prouve pas toujours la tolérance à la molécule dans le futur, bien que plusieurs études aient montré un risque faible de « ressensibilisation » (8,77). Par ailleurs, pour des raisons éthiques, la valeur prédictive positive de ces tests ne peut pas être connue en l'absence de comparatif chez des sujets sains (76).

II-3-D-(e) Indication des tests :

Après avoir obtenu le consentement éclairé du patient, les tests cutanés médicamenteux peuvent être effectués 6 semaines à 6 mois après guérison complète de la réaction cutanée allergique, et au moins 1 mois après l'arrêt d'un corticostéroïde systémique ou d'une thérapie immunosuppressive. Il est préférable, si possible, ne pas tester pendant la grossesse (10).

Il existe un manque d'uniformisation dans la pratique des tests allergologiques aux pénicillines selon les études. Il a été observé une variabilité dans la sélection des tests à réaliser, des molécules à tester ainsi qu'une disparité dans les seuils de positivité (exemple : mesure des papules des prick-tests et IDR) (78). Dans certaines études, ce sont les déterminants majeurs (penicilloyl) et mineurs (penicilloate) qui sont testés et dans d'autres, ce sont directement les molécules suspectes qui sont testées. Néanmoins les tests cutanés utilisant les déterminants majeurs et mineurs ne sont plus disponibles en routine dans de nombreux centres du fait d'un arrêt de leur commercialisation (79).

Cependant, afin de promouvoir et de standardiser les tests cutanés aux bêtalactamines, avec des concentrations sécurisées et non irritantes en pratique clinique quotidienne, l'EAACI (European Network and European Academy of Allergy and Clinical Immunology), le groupe européen de recherche en allergie médicamenteuse, a émis des recommandations récentes concernant la concentration des tests aux bêtalactamines à utiliser, en visant une spécificité d'au moins 95% (tableau 7).

En cas de suspicion d'allergie sévère, ces concentrations peuvent être diminuées dans un premier temps puis augmentées par paliers plus progressifs (64).

Tableau 7- Concentrations non irritantes de bêtalactamines pour les tests cutanés

Haptène	IDR et prick-tests	Patch tests
BPO	5 X 10 ⁻⁵ mmol/L	NA
MDM	2X10 ⁻² mmol/L	NA
Benzylpénicilline	10000 UI	5%
Amoxicilline	20-25mg/l	5%
Ampicilline	20-25mg/l	5%
Céphalosporine	1-2mg/l	5%

BPO : benzylpenicilloyl (déterminant majeur d'allergie aux pénicillines) ; MDM : mélange de déterminant mineur d'allergie aux pénicillines

Demoly *et al.* proposent de réaliser une évaluation allergologique lorsque le médicament est nécessaire et qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Les bêtalactamines sont une classe thérapeutique importante à tester. Ils ne recommandent pas cependant de réaliser les tests allergologiques lorsque le médicament a été repris sans réaction ou si la réaction était sévère (9).

(i) Dans le cas des allergies immédiates :

Torres *et al.* proposent cet algorithme en cas d'allergie immédiate aux pénicillines (66) :

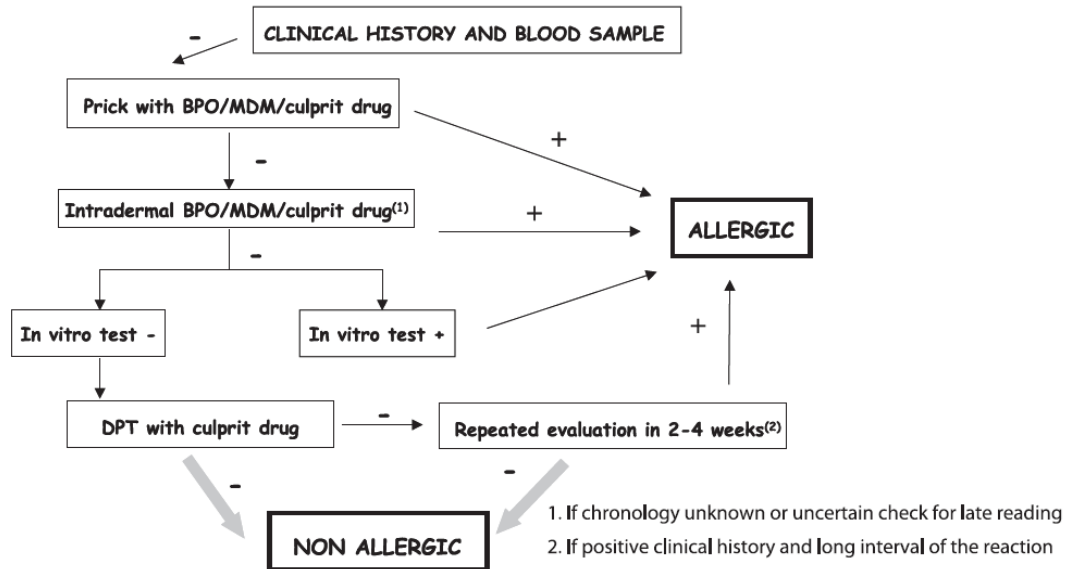


Figure 7- Algorithme de diagnostic des allergies immédiates aux pénicillines proposé par Torres *et al.*

En France, la commercialisation des BPO et MDM ne se fait plus et ne sont donc plus utilisées. Dans le cadre de l'allergie aux pénicillines, d'autres molécules de la classe des bêtalactamines sont également testées pour évaluer les allergies croisées.

Au CHU de Caen, en cas de suspicion d'allergie aux pénicillines, des prick-tests et IDR à l'amoxicilline, pénicilline G, céfazoline, céfuroxime et ceftriaxone sont réalisés. Un dosage d'IgE spécifiques pénicilline G, pénicilline V, amoxicilline et parfois ceftriaxone et céfuroxime est réalisé selon la temporalité soit d'emblée, soit en cas de négativité des tests cutanés. En cas de négativité, un test de provocation est proposé. En l'absence de critère de gravité de la réaction initiale, la molécule choisie sera la molécule initialement incriminée, en cas de doute ou de critère de gravité, une molécule alternative sera réintroduite (céphalosporine). Si le test de provocation à une pénicilline est négatif, l'allergie à cette molécule est exclue. Si le test de provocation est positif et les tests cutanés aux céphalosporines négatifs, un test de provocation peut être proposé à la ceftriaxone et au céfuroxime qui permettra, en cas de négativité, de permettre l'utilisation de ces bêtalactamines alternatives.

(ii) Dans le cas des allergies retardées :

L'investigation des allergies retardées est moins standardisée. Elle comprend les patch tests et les IDR. Les IDR ne sont néanmoins pas recommandées dans le cas des toxidermies retardées

sévères. En cas de négativité, et en l'absence de signe de gravité initial un test de provocation peut également être réalisé. Romano *et al.* ont proposé un algorithme combinant patch-test, IDR et test de provocation (80).

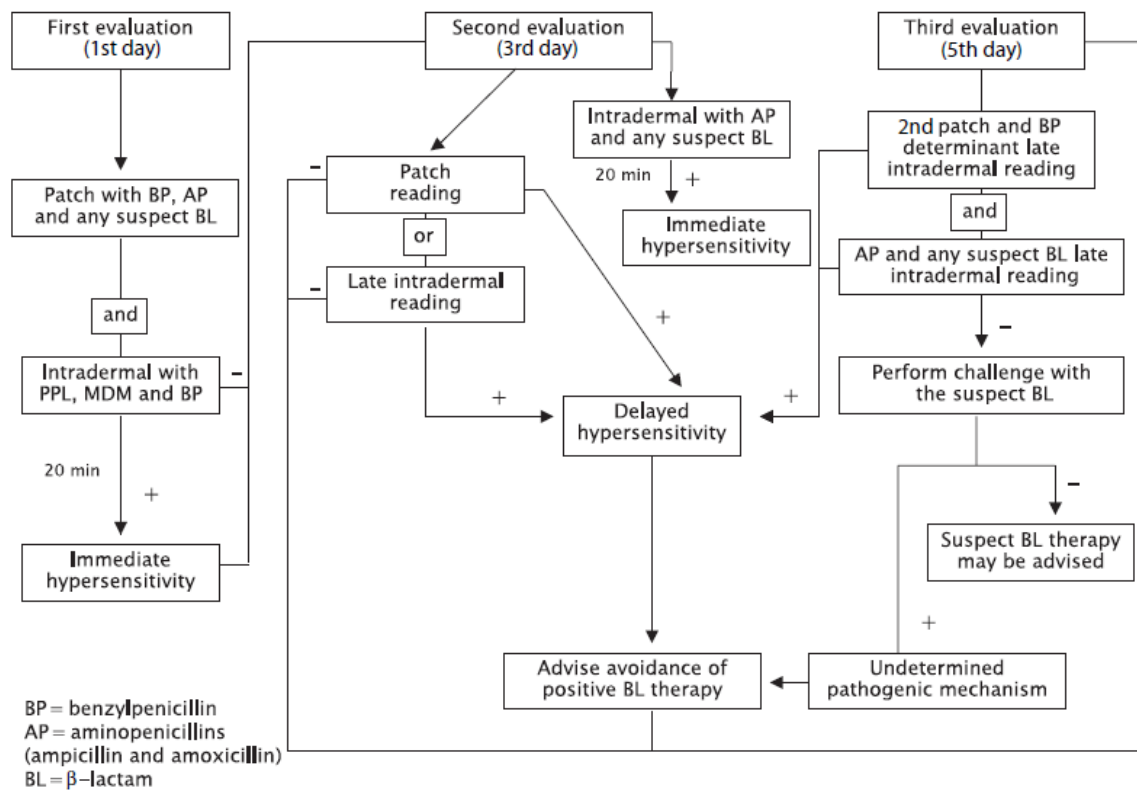


Figure 8- Algorithme de l'exploration des allergies non immédiates aux bêtalactamines proposé par Romano *et al.*

II-3-D-(f) La désensibilisation :

Lorsque l'allergie est confirmée mais le médicament indispensable, le principe de désensibilisation peut être utilisé. Le terme exact est plutôt accoutumance car elle ne consiste pas en une désensibilisation spécifique du médicament causal et devra être réalisée à chaque nouvelle cure. Elle nécessite ainsi l'administration du médicament à doses progressivement croissantes pour atteindre une dose cumulée et thérapeutique en plusieurs heures à plusieurs jours. Elle n'est envisagée que lorsque le médicament est indispensable, l'allergie constituant une impasse thérapeutique (81). Un exemple classique de ce procédé est la désensibilisation à la pénicilline G pour traiter la syphilis chez les femmes enceintes.

III) OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :

Les tests de réintroduction en cas de négativité des tests cutanés restent la méthode la plus sûre et recommandée pour déterminer si un patient avec une histoire d'allergie aux bêtalactamines est réellement allergique.

Notre étude a pour principal objectif d'évaluer le bénéfice de cette exploration allergologique en pratique :

- en évaluant le taux de reprise des bêtalactamines après test de réintroduction négatif à au moins une bêtalactamine permettant sa réutilisation,
- en évaluant la sûreté de ces tests en vérifiant l'absence d'effets indésirables à la réutilisation d'une bêtalactamine.

Nos objectifs secondaires sont d'évaluer la bonne compréhension de ces tests par les patients et l'intégration de ces résultats par les pharmacies habituelles des patients et dans les dossiers médicaux informatisés du CHU.

IV) MÉTHODOLOGIE :

IV-1) Population de l'étude :

Les dossiers des patients majeurs admis en hôpital de jour en allergologie au CHU de Caen entre juin 2017 et mars 2020, pour réintroduction orale ou intra-veineuse de bêtalactamines dans le cadre des soins courants pour suspicion d'allergie (réalisée après tests cutanés négatifs) ont été consultés. Ceux pour lesquels les tests de réintroduction sont revenus négatifs à au moins une bêtalactamine permettant sa réutilisation ont été recueillis.

Trente-six patients vus en consultation ont été ajoutés à cette liste. Ces patients avaient une histoire d'allergie retardée non sévère aux bêtalactamines et des tests cutanés négatifs

permettant de réaliser les tests de réintroduction à domicile par voie orale. Les tests se sont également révélés négatifs à au moins une bêtalactamine permettant sa réutilisation.

Les patients sous tutelle ou curatelle et non interrogeables étaient exclus, tout comme les patients ayant refusé de participer à l'étude ou n'ayant pas répondu aux appels téléphoniques.

IV-2) Classification des patients selon les résultats de l'exploration allergologique :

Selon les résultats des tests cutanés, sanguins (si requis) et épreuve de réintroduction médicamenteuse, nous avons différencié deux groupes de patients comme détaillé dans la figure 9.

Le groupe A correspond aux patients « désétiquetés » allergiques à l'ensemble des bêtalactamines.

Le groupe B correspond aux patients « désétiquetés » allergiques seulement en partie : allergie confirmée à au moins une bêtalactamine, mais tests complémentaires négatifs pour des bêtalactamines alternatives. Exemple : patient ayant une allergie confirmée aux pénicillines prouvée par tests allergologiques, pour qui des tests cutanés et de réintroduction à la ceftriaxone et/ou cefuroxime ont été réalisés afin de permettre leur utilisation en alternative des pénicillines.

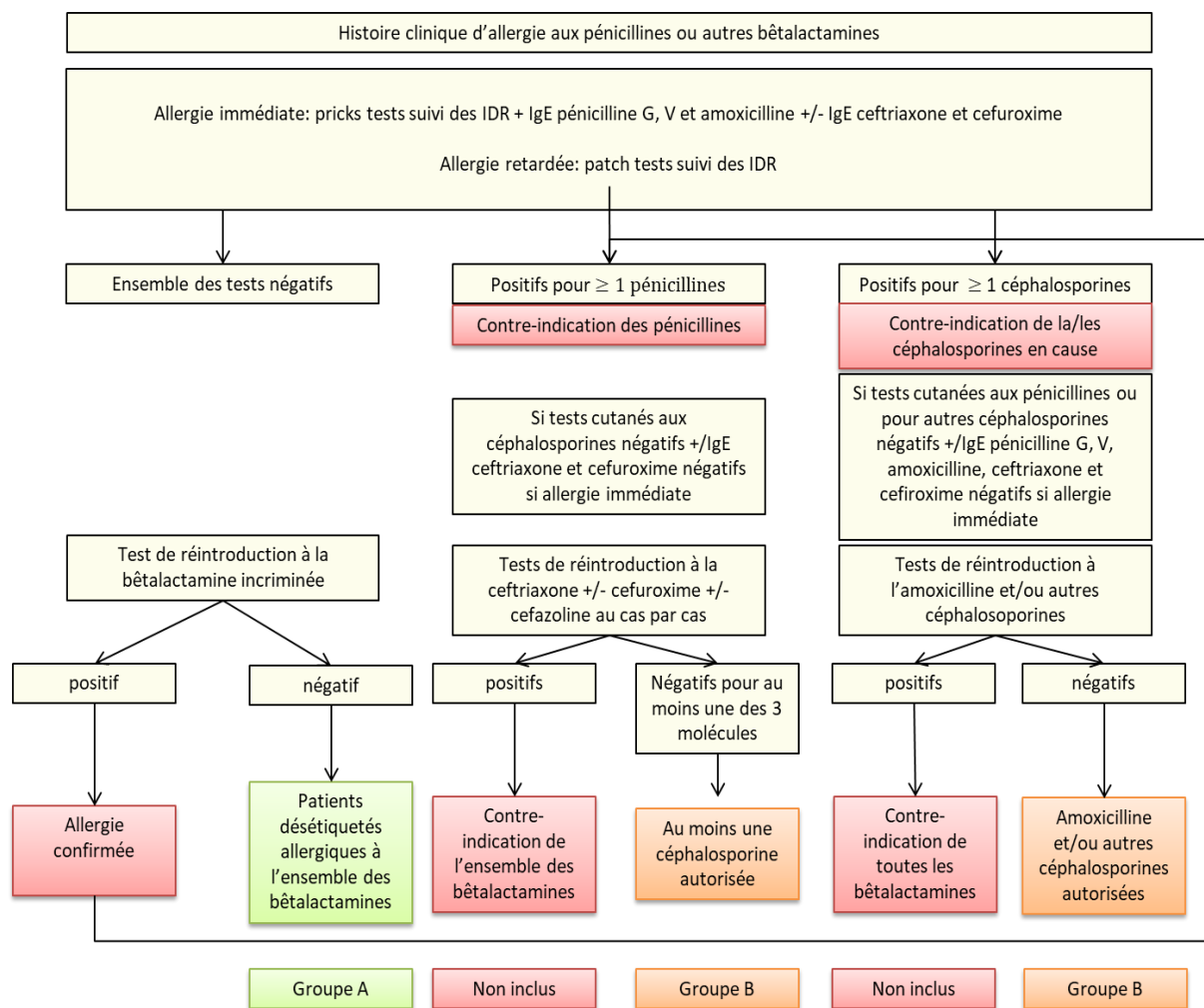


Figure 9 - Classification des patients en fonction des résultats des tests cutanés et de la réintroduction médicamenteuse

L'exploration allergologique préalablement réalisée comprenait en cas de suspicion d'allergie immédiate et selon le cas : un dosage d'IgE spécifique amoxicilline et/ou pénicilline V et/ou pénicilline G et/ou ceftriaxone et/ou cefuroxime. En cas de négativité, il était réalisé des tests cutanés pour la batterie des bêta-lactamines (standardisée au sein de l'unité d'allergologie, et suivant les recommandations de l'ENDA (European Network for Drug Allergy (ENDA) comprenant pénicilline G, amoxicilline, ceftriaxone, cefuroxime, cefazoline) et un témoin négatif : prick-tests 10-1 et/ou purs ; puis si négatifs séries d'IDR pour chaque molécule à concentrations progressivement croissantes (10-4; 10-3; 10-2; 10-1 et purs). Dans certains cas, d'autres bêta-lactamines étaient susceptibles d'être testées (ceftazidime, cefixime, céfépime, piperacilline-tazobactam...). En cas de négativité et selon la gravité initiale, une réintroduction de la molécule incriminée ou d'une bêta-lactamine alternative était réalisée en HDJ (Hôpital de Jour) selon un protocole standardisé par molécule de l'unité d'allergologie du CHU de Caen (exemples de protocoles de réintroduction en annexe 1).

En cas de suspicion d'allergie retardée, des tests cutanés étaient réalisés comprenant dans un premier temps des patch tests pour la bêtalactamine suspecte et au minimum Penicillin G potassium salt 5% (Chemotechnique®), Amoxicillin trihydrate 10% (Chemotechnique®) ceftriaxone diluée à 10%, cefuroxime 30%, cefazoline 30%. En cas de négativité et selon la gravité initiale, des IDR à concentrations progressivement croissantes étaient réalisées avec la batterie des bêtalactamines (cf supra). En cas de négativité, et selon la gravité de la réaction, un test de réintroduction était proposé et réalisé soit en HDJ soit à domicile avec la bêtalactamine incriminée ou une bêtalactamine alternative selon un protocole standardisé de l'unité d'allergologie (exemple de protocole de réintroduction en HDJ de l'amoxicilline : injection à T0 de 100 mg ; en l'absence de réaction à T+3 h injection de 900 mg).

Un protocole strict de surveillance clinique et hémodynamique par un personnel médical et paramédical dédié encadrait chaque épreuve de réintroduction en HDJ.

Des explications concernant le déroulement des étapes de chaque test étaient délivrées oralement au patient par l'allergologue et l'infirmière. La signature d'un consentement éclairé du patient au test était requise avant toute réintroduction.

À l'issue de l'exploration allergologique, un compte rendu détaillé et/ou une carte d'allergie étaient remis au patient, et transmis au médecin traitant.

IV-3) Recueil et analyse des données :

Données recueillies dans les dossiers informatisés des patients :

- données générales des patients (âge, sexe),
- informations concernant l'histoire clinique d'allergie :
 - date du supposé épisode allergique,
 - type et gravité de la réaction supposée allergique :
 - hypersensibilité immédiate : grade I : urticaire, angioedème ; grade II : signes cutanéomuqueux et/ou symptômes cardio-vasculaires et/ou respiratoires et/ou digestifs ; grade III choc anaphylactique, bronchospasme,

- hypersensibilité retardée : type de toxidermie : exanthème maculo-papuleux, PEAG, DRESS, Stevens Johnson...),
 - molécule(s) incriminée(s),
 - résultats de l'exploration allergologique (tests cutanés, tests sanguins, et épreuve de réintroduction),
- conclusion des tests : bêtalactamine(s) autorisée(s).

Chaque patient a ensuite été interrogé par enquête téléphonique selon un questionnaire standardisé (Annexe 2), où étaient évalués :

- leur compréhension des tests allergologiques (bonne, moyenne, mauvaise),
- leur niveau d'adhésion aux tests,
- leur appréhension ou non à reprendre la/les bêtalactamines autorisées,
- la réutilisation ou non de la/les bêtalactamines autorisées depuis les tests,
- si bêtalactamines autorisées reprises, la tolérance,
- si réutilisation de la/les bêtalactamines autorisées, la tolérance,
- si réutilisation, l'encadrement par une prémédication : anti-histaminiques, ou corticoïdes,
- la possession ou non d'une carte d'allergie, et/ou d'un compte-rendu des tests.

Les pharmacies habituelles ont ensuite été contactées pour vérifier les alertes sur les allergies de leur patient et les prescriptions d'antibiotiques depuis les tests.

Nous avons ensuite déterminé pour chaque patient si la/les bêtalactamine(s) autorisée(s) par les tests a/ont été reprise(s) ou non. A noter que pour les patients du groupe A qui avaient une histoire d'allergie aux pénicillines réfutée par les tests, c'est la reprise des pénicillines que nous avons étudié. En effet, les autres bêtalactamines étaient également autorisées, mais c'est surtout la reprise des pénicillines qui montre la bonne compréhension des tests dans ce cas.

IV-4) Statistiques :

Les logiciels Excel et STATGV ont été utilisés pour les statistiques.

Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer les pourcentages des différents sous-groupes avec une différence significative admise pour $p < 0,05$.

En se basant sur des données de précédentes études (82,83), nous avons estimé un taux de réutilisations des bêtalactamines à 25% (1,82). Pour un risque α à 5% et une précision à 7%, nous avons calculé un nombre de sujets nécessaire à 147 :

$$n = [(1 - \pi)] * 3,84 / \varepsilon^2$$

Où

π : prévalence attendue de l'événement étudié dans la population cible

ε : précision de l'estimation ou erreur consentie

En anticipant un taux de réponses à 60%, il fallait donc inclure 245 patients.

IV-5) Éthique :

Chaque patient s'est vu remettre un formulaire d'information de non opposition. L'étude a obtenu l'autorisation du Comité Local d'Éthique de La Recherche en Santé (ID 1413).

V) RÉSULTATS :

V-1) Population de l'étude :

L'organigramme d'inclusion est représenté en figure 10.

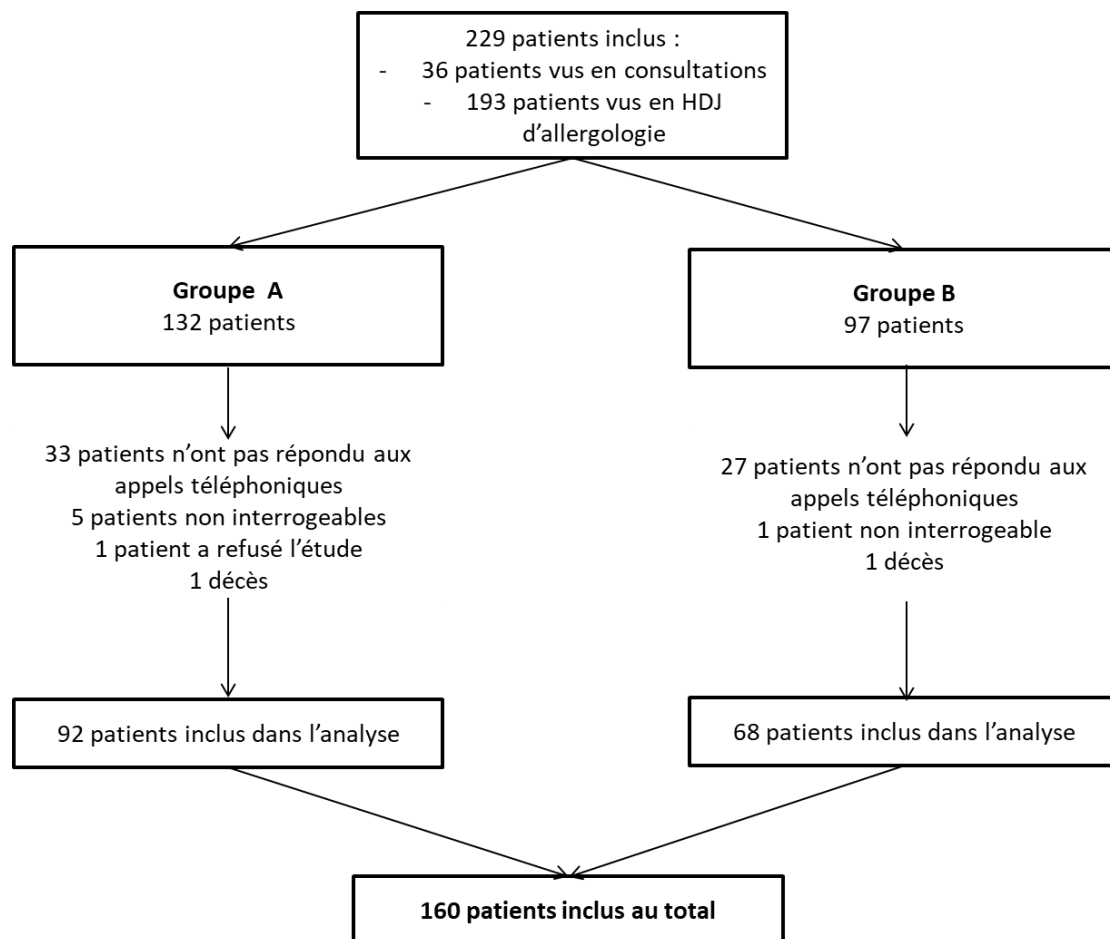


Figure 10 - Organigramme d'inclusion des patients

Le tableau 8 résume les données générales des patients inclus.

La médiane de suivi était de 11,5 mois. L'âge médian était de 57 ans. Il y avait plus de femmes que d'hommes avec un sex ratio à 2,72.

Tableau 8 – Caractéristiques générales de la population

		nombre de patients	pourcentages
Sexe	F/H	117/43	73.1%/26.9%
Types d'allergie suspectés	allergies immédiates grade I	39	24,3%
	allergies immédiates grade II	15	9,4%
	allergies immédiates grade III	19	11,9%
	DRESS	2	1,3%
	NET	1	0,6%
	EMP	43	26,9%
	indéterminées ou doute entre urticaire et EMP	41	25,6%
Date de la réaction	< 1 an	19	11,9%
	de 1 à 20 ans	65	40,6%
	> 20 ans	34	21,2%
	dans l'enfance	26	16,3%
	inconnue	16	10,0%
Bêtalactamines incriminées	"pénicillines"	38	23,8%
	amoxicilline et ampicilline	72	45,0%
	amoxicilline-acide clavulanique	31	19,4%
	cloxacilline	1	0,6%
	oxacilline	1	0,6%
	pipéracilline-tazobactam	1	0,6%
	cefazoline	7	4,5%
	ceftazidime	1	0,6%
	cefepime	1	0,6%
	ceftriaxone	3	1,9%
	cefuroxime	1	0,6%
	ceftazidime et pipéracilline-tazobactam	1	0,6%
	ceftriaxone et pipéracilline-tazobactam	1	0,6%
	imipenem - cilastatine	1	0,6%
TOTAL		160	
Autres molécules incriminées dans la réaction en plus des bêtalactamines	antibiotiques non bêtalactamines	12	22,6%
	anti-inflammatoires (non stéroïdiens ou stéroïdiens)	12	22,6%
	opioïdes	7	13,2%
	curares et/ou anesthésiants	7	13,2%
	autres (paracetamol, inhibiteur de la pompe à proton, acupan...)	15	28,4%
TOTAL		53	

Dans certains cas, plusieurs molécules étaient incriminées dans la réaction supposée allergique (tableau 8). Pour 5 cas du groupe A (5,4%), il a été conclu à une allergie à une de ces molécules associées. Pour les 87 autres patients du groupe A (94,6%), aucune allergie n'a été mise en évidence avec les tests allergologiques.

Pour 4 cas du groupe B (5,9%), il a été conclu à une association d'allergie à une bêtalactamine et à l'une de ces molécules associées.

Tableau 9—Comparaison des caractéristiques du groupe A et du groupe B

	groupe A n (%)	groupe B n (%)	p value
AGE MEDIAN	56	59	0,32
HOMMES/FEMMES	25/67	18/50	0,92
TYPES D'ALLERGIE SUSPECTES			
allergies immédiates grade I	21 (22.8%)	18 (26.5%)	0,60
allergies sévères et très sévères (immédiates grade II et III, DRESS et NET)	9 (9.8%)	28 (41.2%)	<0,0001
EMP	31 (33.7%)	12 (17.6%)	0,024
indéterminées ou doute entre urticaire et EMP	31 (33.7%)	10 (14.7%)	0,007
DATE DE LA REACTION			
< 1 an	8 (8.7%)	11 (16.2%)	0,15
de 1 à 20 ans	32 (34.8%)	33 (48.5%)	0,08
> 20 ans	20 (21.7%)	14 (20.6%)	0,86
dans l'enfance	21 (22.8%)	5 (7.4%)	0,009
inconnue	11 (12.0%)	5 (7.4%)	0,34
BETALACTAMINES INCRIMINEES			
"pénicillines"	26 (28.3%)	12 (17.6%)	0,12
amoxicilline et ampicilline	42 (45.7%)	30 (44.1%)	0,85
amoxicilline-acide clavulanique	16 (17.4%)	15 (22.1%)	0,46
autres	8 (8.7%)	11 (16.2%)	0,15
TOTAL	92	68	

Il y avait significativement plus de réactions graves dans le groupe B que dans le groupe A et à l'inverse plus de réactions de type indéterminé ou retardé non sévère, et réaction dans l'enfance pour le groupe A (tableau 9).

V-2) Evaluation de la compréhension des tests par les patients :

Le niveau de compréhension globale des tests était plutôt satisfaisant avec un taux à 74,4% de bonne compréhension des tests, 17,5% de mauvaise compréhension et 8,1% de compréhension moyenne. Parmi les causes de mauvaise compréhension des tests, 17 (10,6%) patients se pensaient encore allergiques à la/les bêtalactamines pourtant autorisées par les tests, les 11 autres (6,9%) ne savaient globalement pas à quoi ils avaient été testés.

V-3) Le niveau d'adhésion aux tests :

Une majorité des patients (58,1%) disait faire confiance aux résultats des tests allergologiques et ne pas avoir d'appréhension à reprendre la/les molécule(s) autorisée(s).

Soixante-sept patients (41,9%) disaient appréhender la reprise de la/les molécule(s) autorisée(s) par les tests et parmi eux, 33 patients (20,6%) se disaient même réticents à la/les reprendre.

Les patients du groupe A étaient significativement plus réticents à reprendre la/les molécule(s) autorisée(s) par rapport au groupe B (tableau 10).

Tableau 10 - Niveau d'adhésion aux résultats des tests en fonction des groupes de patients

GROUPE	réticence à reprendre la/les bêtalactamine(s) autorisée(s)	pas de réticence	total	p value
A	25 (27,2%)	67 (72,8%)	92	0,017
B	8 (11,8%)	60 (88,2%)	68	

V-4) Antibiotiques pris depuis les tests :

V-4-A Taux de reprise de la/les bêtalactamine(s) autorisée(s) depuis les tests :

Les antibiotiques autorisés par les tests ont été repris chez 37 patients (23,1%), pour une médiane de suivi de 11,5 mois (figure 11).

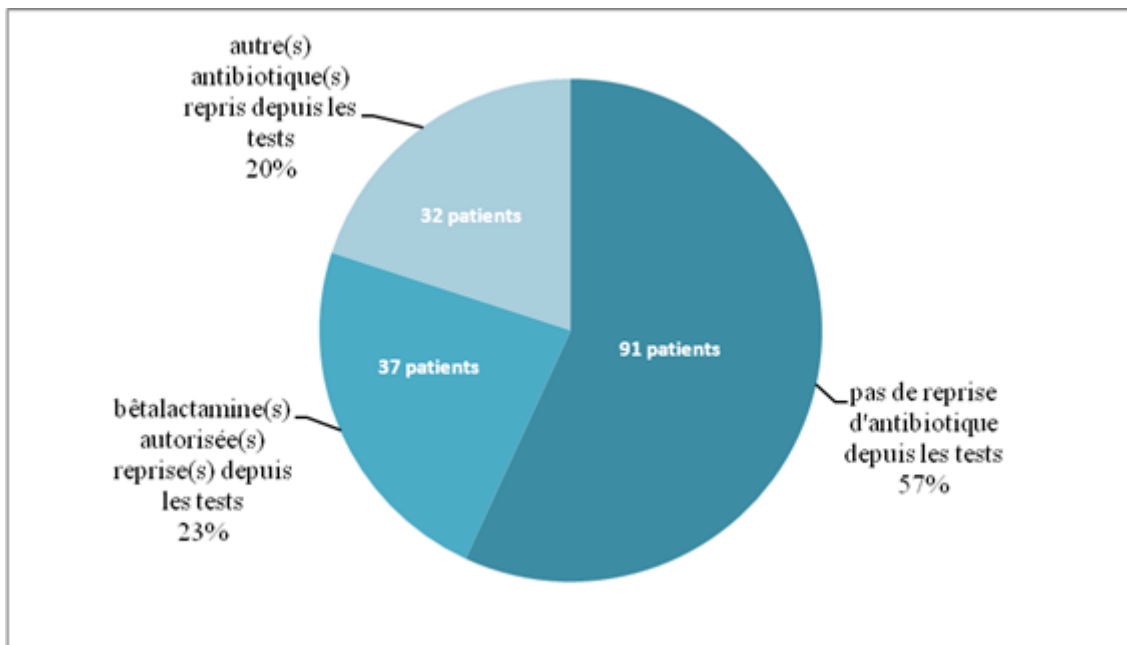


Figure 11 - Taux de represcription des antibiotiques

Parmi les 37 patients ayant repris la/les bêtalactamine(s) autorisée(s), une prémédication par anti-histaminique a été prescrite chez seulement 3 (8,1%) d'entre eux. Aucun patient ne s'est souvenu avoir eu des corticoïdes en prémédication.

Tableau 11 – Critères de réutilisation de la/les bêtalactamine(s) autorisée(s)

	bêtalactamine(s) autorisée(s) réutilisée(s)	non réutilisée(s)	p value
TYPES DE REACTIONS			
Réaction sans signe de sévérité (immédiate grade I ou retardée de type EMP)	21 (56,8%)	74 (60,2%)	0,71
Réaction avec signe de sévérité (allergie immédiate grade II, III, DRESS, Lyell)	8 (21,6%)	29 (23,5%)	0,80
Indéterminé	8 (21,6%)	20 (16,3%)	0,45
GROUPE			
groupe A	25 (67,6%)	67 (54,5%)	0,16
groupe B	12 (32,4%)	56 (45,5%)	
SEXE			
homme/femme	11/26	32/91	0,66
DATE DE LA REACTION			
entre 0 et 20 ans	20 (54,1%)	64 (52,0%)	0,83
> 20 ans, dans l'enfance ou inconnue	17 (45,9%)	59 (48,0%)	
COMPREHENSION DES TESTS			
bonne compréhension des tests	31 (83,8%)	88 (71,5%)	0,13
mauvaise ou compréhension moyenne des tests	6 (16,2%)	35 (28,5%)	
APPREHENSION A REPRENDRE LA /LES MOLECULE(S)			
oui	12 (32,4%)	55 (44,7%)	0,18
non	25 (67,6%)	68 (55,3%)	
TOTAL	37	123	

Il n'y avait pas de différence significative de réutilisation de la/les bêtalactamine(s) autorisée(s) en fonction du type de réaction, du groupe, du sexe, de la date de la réaction, de la compréhension des tests ou de l'adhésion aux tests (tableau 11).

V-4-B Les classes antibiotiques utilisées autres que bêtalactamines :

La figure 12 résume les autres antibiotiques utilisés n'appartenant pas à la classe des bêtalactamines. Les motifs de prescription étaient des infections pulmonaires dans 17,5% des cas, des infections dentaires (17,5%), des infections otorhino-laryngée (13%), des infections cutanées (13%), des infections urinaires (13%), des infections digestives (8,7%), une ostéite (4,3%) et motif inconnu dans 13% des cas.

Les macrolides et apparentés (lincosamides et synergistines) et les fluoroquinolones représentaient 71% de ces prescriptions.

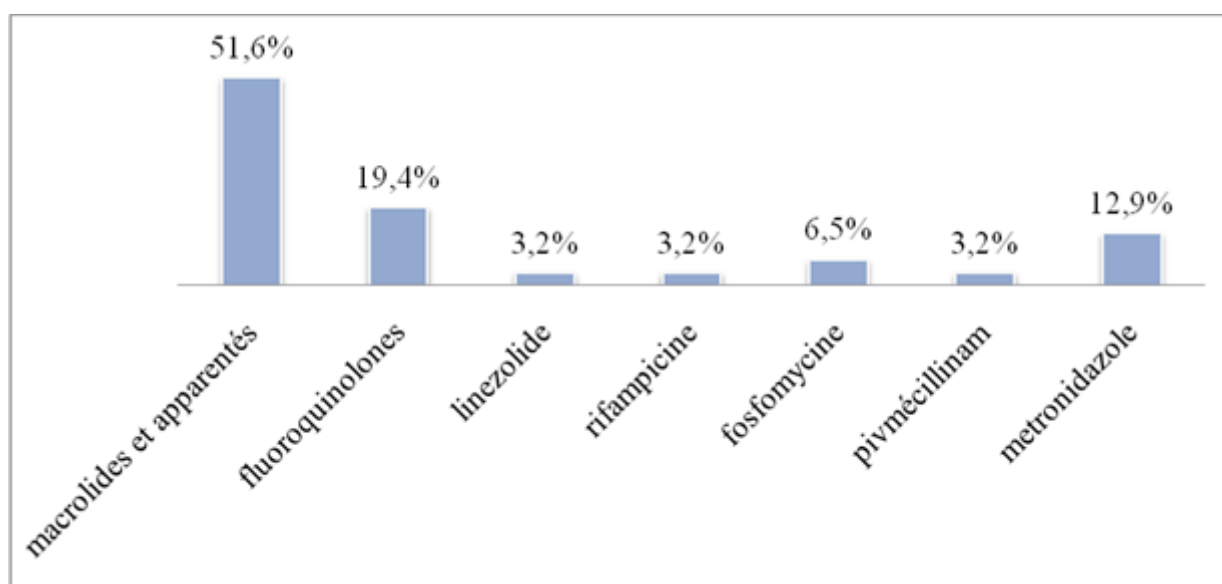


Figure 12 - Antibiotiques non bêtalactamines utilisés

V-4-B-(a) Le choix antibiotique :

Les raisons de l'utilisation d'antibiotiques différents de ceux autorisés par les tests n'étaient pas toujours connues et sont résumées dans la figure 13. Dans 18% des cas, les patients ont reçu un antibiotique différent de ceux autorisés car ils n'étaient pas indiqués dans leur situation.

On retient par contre que 15% des patients étaient réticents à reprendre la/les molécule(s) autorisée(s) par crainte d'une nouvelle réaction malgré une bonne compréhension des résultats des tests, et que 9% des patients n'ont pas compris les résultats des tests et pensaient toujours être allergiques à la/les molécule(s) autorisée(s). Pour d'autres, la raison n'est pas connue ou

certains disaient avoir une appréhension à reprendre la/les bêtalactamine(s) autorisée(s) sans pour autant que l'on puisse affirmer que ce soit la cause de prescription d'une molécule alternative.

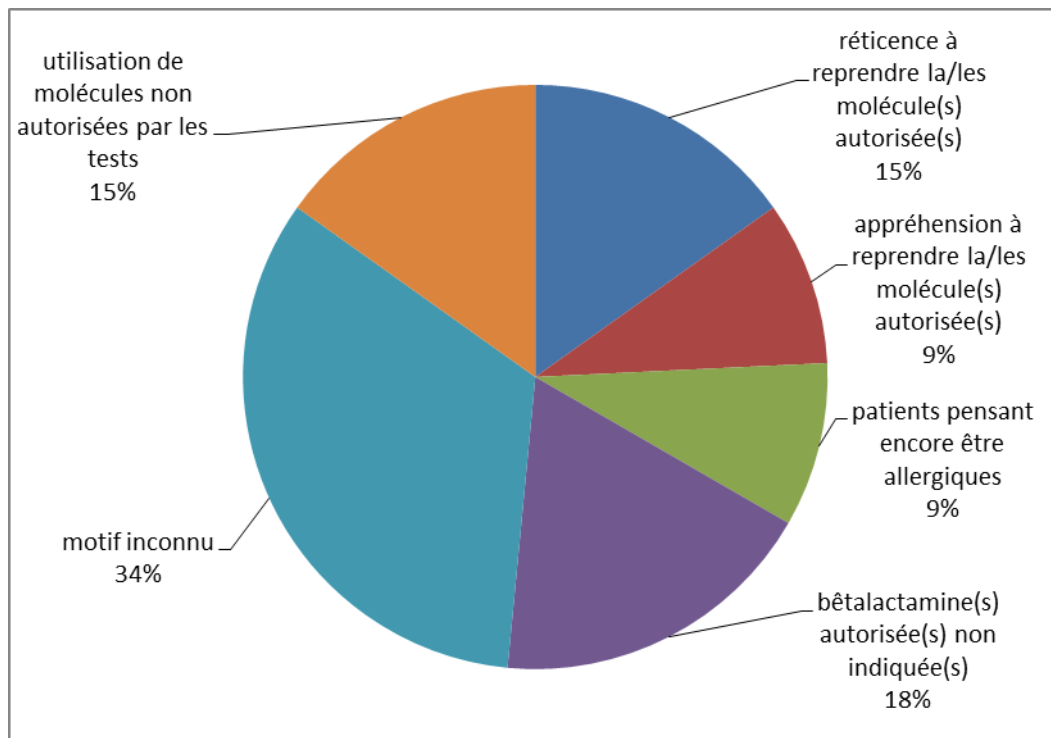


Figure 13 - Motif d'utilisation d'un autre antibiotique que celui/ceux autorisés

Finalement, en considérant uniquement les 63 patients qui ont nécessité un antibiotique et plus particulièrement une bêtalactamine depuis les tests, le taux global de reprise de la/les bêtalactamine(s) autorisée(s) s'élève à 58,7%.

V-4-C Utilisation d'antibiotiques non autorisés par les tests :

Parmi les motifs d'utilisation d'un autre antibiotique que ceux autorisés, on note 5 reprises d'antibiotiques pourtant interdits par les tests allergologiques (figure 13) :

- une prise d'amoxicilline-acide clavulanique chez un patient qui avait une IDR positive à 1/10^{ème} à cette molécule et pour qui seule l'amoxicilline avait été autorisée après test de réintroduction. Il n'y a pas eu d'effet secondaire ;

- une prise de cefpodoxime chez un patient qui a présenté une réaction immédiate à la réintroduction d'amoxicilline et pour qui seuls la ceftriaxone et le cefuroxime étaient autorisés comme bêtalactamines alternatives après tests de réintroduction bien tolérés. Il n'y a pas eu d'effets secondaire ;

- une prise d'amoxicilline chez un patient pour qui les IDR étaient revenues positives pour la pénicilline G, l'amoxicilline, la cefazoline et la ceftriaxone et chez qui seul le cefuroxime était autorisé comme bêtalactamine alternative après tests de réintroduction bien tolérés. Cette prescription s'est compliquée d'une récurrence de toxidermie de type exanthème maculo-papuleux ;

- une prescription d'amoxicilline chez un patient avec des IDR positives à la cefazoline et pour qui seul le cefuroxime était autorisé après test de réintroduction. Il n'y a pas eu d'effet secondaire ;

- la prise de pipéracilline-tazobactam chez un patient qui avait des IgE positifs à l'amoxicilline et pour qui seuls la ceftriaxone et le cefuroxime étaient autorisés. Il n'y a pas eu d'effet secondaire.

V-5) Effets secondaires :

Il y a eu 5 histoires cliniques d'hypersensibilité survenues sous antibiothérapie après les tests allergologiques :

- un exanthème maculo-papuleux après erreur de prescription d'amoxicilline chez un patient dont les tests étaient pourtant positifs ;

- une urticaire chez un patient avec une allergie immédiate aux pénicillines traité par ceftriaxone qui était autorisée par les tests. L'épisode a été traité par anti-histaminique et le traitement antibiotique a été poursuivi. L'origine allergique de l'urticaire n'est donc pas certaine.

- un épisode de purpura mis sur le compte de la ceftriaxone chez une patiente qui avait présenté un choc anaphylactique à la cefazoline et dont les tests complémentaires autorisaient la prescription de ceftriaxone.

- 2 EMP survenus sous clindamycine pour une otite et une extraction dentaire chez 2 patients du groupe A qui auraient donc pu recevoir une bêtalactamine.

Les patients ont décrit par ailleurs 2 réactions d'intolérance (diarrhée sous cefuroxime et nausées sous azithromycine).

V-6) Tracage des résultats des tests allergologiques :

V-6-A Par les patients :

Quarante patients (25%) déclaraient de pas avoir reçu de carte d'allergie.

Parmi les patients dont la suspicion d'allergie a été infirmée par les tests allergologiques, 8 (5%) ont pourtant gardé une carte d'allergie ou un compte-rendu allergologique.

V-6-B Dans les dossiers médicaux informatisés :

Dix-neuf (11,9%) patients ont été hospitalisés après les tests allergologiques. Les informations concernant les tests allergologiques ont bien été renseignées pour 9 d'entre eux (47,4%). Aucune information concernant une éventuelle allergie n'était disponible pour 2 d'entre eux (10,5%) et un patient (5,3%) était toujours noté allergique aux pénicillines, alors que l'allergie avait été infirmée par les tests.

V-6-C Par les pharmacies :

Nous avons pu recueillir les informations concernant 128 pharmacies (80%) habituelles des patients. Parmi elles, 102 (79,7%) n'avaient aucune information renseignée concernant les allergies des patients. A contrario, 5 pharmacies (3,9%) renseignaient toujours la notion d'allergie aux pénicillines pourtant infirmée par les tests allergologiques. Pour les patients du groupe B dont l'allergie à au moins une bêtalactamine a été prouvée, 9 (7,0%) pharmacies avaient bien enregistré l'information mais ne disposaient pas des informations concernant les molécules alternatives proposées par les tests. Seulement 9 (7,0%) disposaient finalement de l'ensemble des informations des tests.

VI) DISCUSSION :

Comme le déclare l'ICAALL (The International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology): « Étiqueter à tort un patient comme ayant une hypersensibilité médicamenteuse sur uniquement la foi de l'histoire clinique peut avoir de lourdes conséquences sur les choix thérapeutiques et est plus délétère pour le patient qu'un bilan allergologique complet » (9). Les tests allergologiques sont donc essentiels dans la prise en charge des patients avec une histoire clinique d'allergie aux bêtalactamines. Pour autant, il est important de connaître le bénéfice en pratique de ces évaluations allergologiques, souvent chronophages et demandant un investissement important du patient et du praticien. À notre connaissance, notre étude est la première étude française qui s'est intéressée au taux de represcription des bêtalactamines après tests allergologiques.

VI-1) Population de l'étude :

Nous avons retrouvé une proportion de femmes avec une notion d'allergie plus importante que les hommes avec un sex ratio à 2,72, ce qui concorde avec de précédentes études (1,5,44). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'explication à la prédisposition des femmes à présenter une hypersensibilité aux bêtalactamines.

VI-2) Les réactions médicamenteuses :

L'EMP est la toxidermie la plus représentée avec 26,9% des types d'allergie suspectés suivi de près par les allergies immédiates de grade I (urticair, angioedème) à 24,3%. Le taux d'EMP est toutefois inférieur à celui retrouvé dans d'autres études où il peut représenter entre 50 et 96% des toxidermies (23,26). Cela peut être expliqué par le fait que les médecins généralistes adressent plus souvent leur patient pour une évaluation allergologique en cas de

signe de gravité clinique, ce qui diminue la proportion d'EMP vus en consultation d'allergologie (84).

Les réactions initiales sévères ou très sévères étaient plus fréquentes dans le groupe B (patient au moins allergique à une pénicilline ou une céphalosporine) que dans le groupe A (patient désétiqueté allergique aux bêtalactamines). La valeur prédictive des tests est influencée par la probabilité clinique d'allergie (67). Ainsi, les patients du groupe B pour lesquels les tests sont revenus positifs pour au moins une bêtalactamine, ont plus souvent présenté des histoires cliniques évocatrices d'allergie grave. À l'inverse, les réactions présentées par les patients du groupe A étaient plus souvent des réactions non spécifiques et non médicamenteuses, possiblement virales.

Néanmoins, les antécédents cliniques ne sont pas toujours un bon facteur prédictif du risque allergique. Dans la revue de Solensky *et al.*, 347/1063 (33%) patients qui présentaient des tests cutanés positifs aux pénicillines, rapportaient pourtant des symptômes « vagues » d'allergie aux pénicillines (éruptions maculopapuleuses, symptômes gastro-intestinaux ou réaction inconnue) (85). Ces observations sont similaires à d'autres études (67,68). De même, l'étude de Soria *et al.* de 2017 a montré qu'il était difficile avec l'interrogatoire seul de prédire le risque d'un patient d'être vraiment allergique ou non. En effet, dans cette étude 3 patients étiquetés comme à faible risque d'allergie à l'interrogatoire ont en fait présenté des réactions immédiates aux tests allergologiques : pour 2 patients les IDR étaient positives à 20 minutes, et le 3^{ème} patient a présenté une urticaire avec hypotension artérielle 5 minutes après la réintroduction d'amoxicilline (86).

Les tests allergologiques et notamment l'épreuve de réintroduction médicamenteuse restent donc une méthode sûre, fiable et valide pour vérifier si un patient est vraiment allergique ou non. (9,10).

VI-3) Taux de reprise des bêtalactamines :

Dans notre étude, les bêtalactamines autorisées après tests cutanés et de réintroduction ont été prescrites chez 23% seulement de nos patients. Néanmoins, en considérant uniquement les

patients ayant nécessité une bêtalactamine depuis les tests, ce taux s'élève à 58,7%. Dans l'étude de Warrington et al, les pénicillines étaient évitées également chez plus de 50% des patients avec tests cutanés négatifs aux pénicillines (82). Néanmoins, les tests de réintroduction n'étaient pas réalisés dans cette étude. Un article de 2015 de Bourke *et al.* rapporte l'utilisation ultérieure de bêtalactamine dans seulement 64 cas sur un total de 182 patients (35,2%) qui ont terminé l'évaluation complète sans incident y compris tests cutanés et réintroduction (87).

Il reste 41,3% des patients de notre étude pour lesquels les bêtalactamines autorisées ont été évitées. Parmi les motifs d'évitement, 9% et 15% des patients de notre étude disaient respectivement appréhender voire refuser la prescription de ces molécules. Dans l'étude de Lachover *et al.*, 36,8% des patients refusaient la prescription des pénicillines (88).

Globalement, les patients du groupe B faisaient significativement plus confiance aux tests que les patients du groupe A. Cela peut être expliqué par le fait que les bêtalactamine(s) autorisée(s) pour le groupe B étaient des bêtalactamines alternatives et non pas la bêtalactamine incriminée dans la réaction. Ils n'ont donc pas développé d'anxiété envers ces molécules alternatives.

Une autre étude a montré que la réticence venait parfois du médecin généraliste lui-même (84), ceci expliquant probablement un certain nombre de motifs inexplicables d'utilisation de molécules alternatives aux bêtalactamines autorisées dans notre étude.

Dans 9% des cas, les patients n'avaient pas compris les résultats des tests et pensaient toujours être allergiques. L'étude de Lachover *et al.* retrouve un taux similaire à 10% (88).

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives de réutilisation de la/les bêtalactamine(s) autorisée(s) en fonction du type d'allergie, du sexe, de la date de la réaction, de la compréhension des tests, de l'adhérence au test ou du groupe, sans doute par manque de puissance.

Le taux de prescription des bêtalactamine(s) autorisée(s) était également similaire entre le groupe A et le groupe B. Il était intéressant de voir si les tests avaient la même utilité en pratique en fonction des groupes. En effet, les tests pratiqués pour le groupe B sont des tests

complémentaires réalisés à la recherche de bêtalactamines alternatives utilisables en cas d'allergie prouvée à au moins une autre bêtalactamine (souvent les pénicillines). Ces tests complémentaires sont chronophages et il était donc important d'évaluer leur utilité en pratique.

Lachover *et al.* ont montré une différence significative de réutilisation des pénicillines lorsque les patients étaient testés moins de 1 an après la réaction (72,4% versus 62,9% ; $p < 0,05$) ce qui n'est pas le cas dans notre étude, mais l'étude de Lachover *et al.* portait sur 784 patients (88).

VI-4) Ressensibilisation après tests :

Nous avons observé 2 réactions avec des molécules pourtant autorisées par les tests :

- une urticaire chez un patient dont le taux sanguin d'IgE amoxicilline était positif et traité par ceftriaxone alors que ce traitement était autorisé par les tests. L'épisode a été traité par anti-histaminique et le traitement antibiotique a été poursuivi.
- un épisode de purpura mis sur le compte de la ceftriaxone chez une patiente qui avait présenté un choc anaphylactique à la cefazoline et dont les tests complémentaires autorisaient la prescription de ceftriaxone.

Il est difficile de rattacher ces deux épisodes à une ressensibilisation après tests puisqu'ils sont survenus avec l'utilisation d'antibiotiques alternatifs et non pas avec la molécule incriminée à l'origine. Une éruption d'une autre origine notamment infectieuse est également probable.

D'autres études ont montré un faible taux de ressensibilisation (8,89). Dans l'étude de Solensky *et al.*, il n'y a eu aucune ressensibilisation après 3 prises successives de traitement par pénicilline V chez 46 patients, les tests étant restés négatifs après chaque cure de traitement antibiotique (8). Dans l'étude de Hershkovich *et al.*, 1 enfant sur 98 a présenté une IDR positive après une première évaluation complète allergologique par tests cutanés et réintroduction de pénicillines ou cefuroxime ou céfaclor ou céfalexine ; 1 autre a présenté un rash 30 minutes après la deuxième réintroduction de pénicilline, cefuroxime ou céfalexine ; le dernier patient a présenté un rash après la 5^{ème} réutilisation de pénicilline après 2 batteries de tests allergologiques négatifs (89).

Selon Torres *et al.*, les tests cutanés explorant l'allergie immédiate aux bêtalactamines ont une sensibilité évaluée à 70% et une spécificité évaluée à 97% (45). Ces valeurs sont moins bien connues pour l'hypersensibilité retardée mais restent satisfaisantes (90). Une réintroduction médicamenteuse de pénicilline est positive chez 25% des patients avec tests cutanés négatifs (45).

Les tests cutanés et de réintroduction restent donc une méthode fiable et sûre pour l'exploration allergologique.

VI-5) Conséquences de l'utilisation des molécules alternatives :

Les macrolides et apparentés, ainsi que les fluoroquinolones, étaient les antibiotiques alternatifs aux bêtalactamines les plus utilisés dans notre étude, ce qui concorde avec les résultats d'autres études, sauf pour la vancomycine (5,7,91). La vancomycine est, en effet, habituellement un des antibiotiques alternatifs aux bêtalactamines le plus utilisé en milieu hospitalier, mais notre étude a été réalisée avec des patients en ambulatoire.

La majorité des infections pour lesquelles les antibiotiques étaient prescrits étaient des infections pulmonaires (17,5%), dentaires (17,5%), otorhino-laryngée (13%) ou cutanées (13%) pour lesquelles les bêtalactamines sont normalement recommandées en première intention selon les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (92).

Les antibiotiques alternatifs aux bêtalactamines sont pourtant plus coûteux (surcoût estimé de 23%) (43). La clindamycine et les fluoroquinolones augmentent également le risque de colite à *Clostridioides difficile* d'environ 25% selon les études (5,42)

Les fluoroquinolones ont par ailleurs un fort impact sur le microbiote et leur utilisation entraîne une augmentation des résistances aux quinolones des staphylocoques ou des entérobactéries (93–95).

D'autre part, deux EMP auraient pu être évités sous clindamycine si les bêtalactamines avaient été utilisées comme recommandé.

VI-6) Utilisation de molécules interdites :

Un patient a reçu de l'amoxicilline-acide clavulanique pourtant interdite après IDR positive à 1/10^{ème} mais n'a pas présenté d'effets secondaires. On peut conclure à un faux positif des tests.

Un autre patient a par contre présenté un exanthème maculo-papuleux sous amoxicilline qui était pourtant interdite après les tests. L'étude de cohorte rétrospective menée par Apter *et al.* en Grande-Bretagne s'est intéressée aux taux de represcription de pénicillines chez les patients se déclarant pourtant allergiques. Elle a montré que 48,5% des patients ambulatoires qui ont eu une réaction allergique ou ressemblant à une réaction allergique lors d'une première prescription de pénicillines recevaient pourtant une deuxième prescription de pénicillines (96).

Par ailleurs, il y a sans doute une méconnaissance des allergies croisées entre bêtalactamines comme le montre la prescription d'amoxicilline chez un patient allergique à la cefazoline. Le risque d'allergie croisée entre pénicilline et céphalosporine est surtout corrélé aux similitudes des chaînes latérales et donc plus important avec les C1G (environ 10%) qu'avec les C2G ou C3G (risque estimé < 1%) (48,51).

Concernant la prescription de cefpodoxime (C3G) chez le patient allergique à l'amoxicilline pour lequel seuls la ceftriaxone (C3G) et le cefuroxime (C2G) étaient autorisés, le risque était nettement moins important du fait du respect des classes de céphalosporines.

Plutôt que par négligence ou par erreur, ces attitudes sont probablement liées à un réel manque d'information et de formation des professionnels de santé sur le sujet de l'allergie médicamenteuse. Pour exemple, dans une étude réalisée chez des médecins généralistes en région Rhône-Alpes, trois quarts des praticiens déclaraient avoir un faible niveau de

connaissance face à l'allergie médicamenteuse et 42,5% des praticiens étudiés déclaraient une absence totale de formation en allergologie médicamenteuse (84).

VI-7) Notification des résultats par les patients, les pharmacies et dans les dossiers médicaux des patients :

Malgré des tests allergologiques négatifs, l'antécédent d'allergie persistait dans 5,6% des dossiers des pharmacies, 5,3% des dossiers informatisés du CHU et 5% des patients possédaient toujours leur ancienne carte d'allergie. Ce chiffre est similaire à celui de l'étude de Macy *et al.*, qui révèle que plus de 12% des patients étaient toujours étiquetés allergiques malgré des tests allergologiques négatifs (97). Dans l'étude de Gerace *et al.*, 37,6% des dossiers médicaux renseignaient toujours l'antécédent allergique malgré des tests cutanés négatifs pour les pénicillines (98). L'étude de Cook *et al.* a montré que le risque d'être de nouveau étiqueté allergique dans les dossiers médicaux était plus grand en cas de démence, troubles mentaux sévères ou d'institutionnalisation (99).

Le pharmacien est le dernier maillon de la prescription antibiotique et son rôle est donc primordial dans la bonne notification des allergies déclarées par les patients (100). Pourtant, 79,7% des pharmacies dans notre étude n'avaient aucune information renseignée sur les allergies des patients.

VI-8) Les limites de l'étude :

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif entraînant un biais de mémorisation. Néanmoins l'intégration des données des pharmacies et des dossiers médicaux permettaient d'atténuer ce biais.

Il aurait été intéressant également d'avoir le point de vue des médecins traitants, qui pour certains ont été contactés au début de l'étude. Malheureusement, leur taux de réponse trop faible (probablement accentué par l'épidémie de Covid-19) ne nous a pas permis d'intégrer ces

résultats à notre étude. Dans une étude concernant l'allergie médicamenteuse réalisée en région Rhône-Alpes, leur taux de réponse était de 13,8%. Les médecins généralistes se disaient insuffisamment formés pour l'allergologie et reconnaissaient ce besoin (84).

Par ailleurs, la médiane de suivi de 11,5 mois était courte, expliquant que 57% des patients n'avaient pas repris d'antibiotique depuis les tests.

VI-9) Perspectives et ouvertures pour une meilleure efficience des tests allergologiques :

L'étude multicentrique de Leis *et al.* a montré que la réalisation de tests cutanés dans 3 hôpitaux différents au Canada a permis une augmentation significative de l'utilisation des bêtalactamines chez les patients initialement étiquetés allergiques (101). Plusieurs autres études ont montré le bénéfice à intégrer les tests allergologiques dans des programmes hospitaliers de gestion des antimicrobiens. Ils permettent de diminuer l'utilisation d'antibiotiques à large spectre comme la vancomycine ou les fluoroquinolones et le coût des hospitalisations (102–105).

Les problématiques en médecine de ville sont néanmoins différentes. L'étude de Kufel *et al.* a montré que de nombreux médecins généralistes ne sont pas conscients de l'utilité des tests allergologiques et qu'il s'agit d'un domaine où une formation complémentaire serait utile (106). Par ailleurs, les médecins généralistes se retrouvent plus souvent seuls face à ces situations ce qui peut être source d'anxiété (84).

La densité d'allergologues est faible et déclinante en France. Le syndicat français des allergologues (SYFAL) recensait en 2017, 479 allergologues exclusifs et environ 1 200 médecins exerçant l'allergologie en France, contre 2 200 praticiens en 2009.

Ainsi le manque d'allergologues, un délai de consultation moyen de 6 mois en allergologie, et le manque de structures hospitalières spécialisées en allergologie représentent un frein à une prise en charge correcte du patient (107).

Intégrer les pharmaciens dans l'évaluation des patients avec une histoire clinique d'allergie aux bêtalactamines pourrait être une solution face au manque d'allergologues en France. L'étude de Plessis *et al.* de 2018 a étudié l'intervention de pharmaciens pour « désétiqueter » les patients avec une notion d'allergie retardée aux pénicillines à l'aide de l'interrogatoire seul ou en les orientant vers des tests allergologiques si nécessaire. Sur 250 patients inclus, 199 patients ont pu être « désétiquetés » allergiques, dont 160 patients à l'aide de l'interrogatoire seulement. Le suivi de ces patients a montré une augmentation significative de l'utilisation des pénicillines dans l'année qui a suivi de 28% à 62%. On note néanmoins que 2% des patients « désétiquetés » ont présenté une réaction retardée non sévère à type d'exanthème maculo-papuleux à la réutilisation d'une pénicilline dans l'année qui a suivi (108).

Dans l'étude de Park *et al.* le pharmacien hospitalier identifie les patients avec une histoire clinique d'allergie aux pénicillines pour les adresser à l'allergologue (109), ce qui permet une évaluation allergologique pour un plus grand nombre de patients.

Un problème majeur reste la compréhension et l'adhésion des patients aux tests et à leurs résultats ce qui ramène au concept d'observance thérapeutique. De façon générale l'observance thérapeutique peut être définie comme le degré d'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin (110). Ce phénomène n'est pas facile à évaluer, mais dans les maladies chroniques, il est estimé que 50 % des patients sont insuffisamment observants (rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2003 (111), ceci ayant des conséquences médicales et économiques très importantes. La compréhension de l'(in)observance nécessite une approche multifactorielle, intégrant à la fois des facteurs biomédicaux, psychosociaux et environnementaux. Mais la mauvaise observance est aussi le reflet d'une relation médecin-malade en pleine évolution, où les thérapeutiques et attitudes autrefois imposées nécessitent aujourd'hui la pleine adhésion du patient.

Dans notre étude, 58,7% des patients ayant nécessité une bêtalactamine depuis les tests, avaient suivis les recommandations de l'allergologue. Bien que les causes de cette observance moyenne soient probablement multi-factorielles, ceci amène à réfléchir à des solutions qui pourraient permettre de l'améliorer. Les réactions allergiques pouvant être perçues comme complexes et angoissantes par les patients, il semble nécessaire en amont de tout test de prendre suffisamment le temps d'écouter ou de réécouter le patient, sur son vécu de la réaction et de préciser avec lui la nature, la gravité de l'allergie, et la finalité des tests

allergologiques. Faute de temps, cette attitude pédagogique n'est probablement pas toujours optimale. Des séances "d'éducation thérapeutique" entre le praticien, l'infirmière d'allergologie et le patient pourraient ainsi être organisées. Une fiche écrite simple concernant le type, le déroulement et l'apport des tests pourrait être remise en amont de l'exploration.

La carte d'allergie est un document essentiel chez l'allergique. Or 25% des patients de l'étude déclaraient ne pas en avoir reçu ; et 5% des patients dont la suspicion d'allergie a été infirmée par les tests allergologiques, ont pourtant gardé une carte d'allergie. La délivrance en mains propres de la carte d'allergie en complément du compte rendu des tests devrait donc être plus systématique. La remise d'une carte de « non allergie » pourrait aussi être une solution pour mieux tracer les résultats des tests.

Bien que nous n'ayons pas pu interroger les médecins traitants, des séances de formation en allergologie médicamenteuse pourraient être réorganisées lors des sessions de formation médicale continue locales, leur manque de connaissances dans ce domaine ayant été montré par plusieurs études (82,112).

Enfin, une meilleure communication avec médecins de ville, pharmacie et institution (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) (EHPAD) est nécessaire. Les dossiers médicaux partagés (DMP) ont été créés dans ce sens, malheureusement ils sont encore trop peu utilisés en pratique : en novembre 2019, seulement 12% de la population française les utilisaient, 20 % des médecins alimentaient les DMP de leurs patients de façon systématique, et 46 % d'entre eux les consultaient (113).

VII) CONCLUSION :

Les tests cutanés suivis des tests de réintroduction sont la méthode la plus sûre et fiable pour vérifier ou non une suspicion d'allergie aux bêtalactamines chez un patient. Cette exploration allergologique standardisée s'intègre parfaitement dans l'amélioration du bon usage antibiotique. Pourtant, en considérant uniquement les patients qui ont nécessité des bêtalactamines depuis les tests allergologiques avec un recul médian de 11,5 mois, le taux de

reprise des bêtalactamines dans notre étude est moyen et s'élève à 58,7%. D'autres études ont montré des résultats similaires, ce qui renvoie au problème multifactoriel de l'adhésion thérapeutique.

Différents leviers pourraient permettre d'améliorer l'observance de ces patients : une meilleure information des patients, une meilleure formation des médecins généralistes qui sont les premiers confrontés à ce problème d'allergie aux bêtalactamines et une meilleure communication entre médecine hospitalière et médecine et pharmacie de ville.

BIBLIOGRAPHIE

1. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barríos J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Jun;1(3):252–7.
2. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*. 1993 Nov 24;270(20):2456–63.
3. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2498–505.
4. McConnell SA, Penzak SR, Warmack TS, Anaissie EJ, Gubbins PO. Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic bone marrow transplant patients with a history of penicillin allergy. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec;31(6):1512–4.
5. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Mar;133(3):790–6.
6. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar 1;67(3):742–8.
7. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016 01;63(7):904–10.
8. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 8;162(7):822–6.
9. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420–37.
10. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Derm*. 2001 Dec;45(6):321–8.
11. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 May;11(3):381–99.
12. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Mar;16(3):24.
13. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 01;6(8).

14. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 May;112(5):404–12.
15. Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. *Réanimation*. 2009 Sep;18:S199–208.
16. Jean-François P. HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS. *LA REVUE DU PRATICIEN*. 2015;65:23.
17. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. /data/revues/18770320/v0044i05/04000887/ [Internet]. [cited 2020 May 10]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/26999>
18. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes P-M. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences: revue de la littérature. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2007 Mar;26(3):218–28.
19. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Aug;24(3):373–97, v–vi.
20. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med*. 2008 Jul;121(7):572–6.
21. Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? /data/revues/07618425/00190002/260/ [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2020 May 10]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/151348>
22. Prise en charge d'un choc anaphylactique à un produit sanguin labile (PSL). 2011;2.
23. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(5):1018–22.
24. A S, C F. [Urticaria: diagnosis and treatment]. *Rev Med Interne*. 2014 Feb 25;35(9):586–94.
25. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. [Cutaneous adverse drug reactions]. *Rev Med Interne*. 2015 Apr;36(4):256–70.
26. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001 Jun;137(6):765–70.
27. CEDEF. [Item 181--Iatrogenesis. Diagnosis and prevention: drug-induced dermatoses]. *Ann Dermatol Venereol*. 2012 Oct;139(11 Suppl):A172-178.
28. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Milpied B. Un long délai de survenue doit-il toujours être retenu comme un critère de DRESS ? *Revue Française d'Allergologie*. 2018 Apr 1;58(3):257–8.
29. Häusermann P, Bircher AJ. SDRIFE – Another Acronym for a Distinct Cutaneous Drug Exanthema: Do We Really Need It? *DRM*. 2007;214(1):1–2.
30. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in b-Lactam Allergy. 2017;
31. Brockow K. Triage Strategies for Clarifying Reported Betalactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):1066–7.
32. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract*. 1994 Feb;48(1):5–7.

33. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Apr;98(4):357–62.
34. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Nov;14(11):476.
35. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):188–99.
36. Bien utiliser les antibiotiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Jul 20]. Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)
37. Blumenthal KG, Shenoy ES, Huang M, Kühlen JL, Ware WA, Parker RA, et al. The Impact of Reporting a Prior Penicillin Allergy on the Treatment of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159406.
38. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1148–53.
39. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded Penicillin Allergy and Risk of Mortality: a Population-Based Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2019 Apr 22;
40. Huang K-HG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2018 Jun 18;67(1):27–33.
41. Turner NA, Moehring R, Sarubbi C, Wrenn RH, Drew RH, Cunningham CK, et al. Influence of Reported Penicillin Allergy on Mortality in MSSA Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Mar;5(3):ofy042.
42. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. 2018 Jun 27;361:k2400.
43. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003 Apr;33(4):501–6.
44. Lteif L, Eiland LS. The Basics of Penicillin Allergy: What A Clinician Should Know. *Pharmacy (Basel)*. 2019 Jul 17;7(3).
45. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001 Sep;56(9):850–6.
46. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*. 1995 Feb;50(2):113–8.

47. Domínguez-Ortega J, Martínez-Alonso JC, Marcos-Pérez MC, Kindelan C, Frades A. Allergy to cloxacillin with normal tolerance to amoxicillin and cefuroxime. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006 Feb;34(1):37–8.
48. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Mar;136(3):340–7.
49. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 1975;1(3 Suppl):107–18.
50. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, Blanca M, Moscoso del Prado J, Carreira J, et al. Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology*. 1995 Mar 31;97(1–3):225–34.
51. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012 May;42(5):612–20.
52. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Guéant J-L. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004 Jul 6;141(1):16–22.
53. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quaratino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):179–86.
54. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Aug;82(2):213–7.
55. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R-M, Gaeta F, Pettinato R, Guéant J-L. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med*. 2006 Jun 29;354(26):2835–7.
56. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):972–6.
57. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Zaffiro A, et al. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy*. 2013 Dec;68(12):1618–21.
58. Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A, et al. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 Jun;21(2):375–9.
59. Buonomo A, Nucera E, De Pasquale T, Pecora V, Lombardo C, Sabato V, et al. Tolerability of aztreonam in patients with cell-mediated allergy to β -lactams. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(2):155–9.
60. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):1013–9.

61. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):685-691.e3.
62. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):994–9.
63. Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2000 Jun 1;40(4):494–9.
64. 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.
65. Vigan M. Lecture des tests épicutanés. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 Aug;136(8–9):606–9.
66. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003 Oct;58(10):961–72.
67. Stember RH. Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2005 Feb;26(1):59–64.
68. Wong BBL, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006 Aug 1;97(2):169–74.
69. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Oct;129(2):169–74.
70. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*. 2001 Sep;56(9):862–70.
71. Kraft D, Wide L. Clinical patterns and results of radioallergosorbent test (RAST) and skin tests in penicillin allergy. *Br J Dermatol*. 1976 Jun;94(6):593–601.
72. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 2002 Feb;32(2):277–86.
73. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy*. 1997 Feb;27(2):175–81.
74. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy*. 2001 Jul;56(7):688–92.
75. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004 Aug;59(8):809–20.

76. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003 Sep;58(9):854–63.
77. Bittner A, Greenberger PA. Incidence of re sensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients. *Allergy Asthma Proc*. 2004 Jun;25(3):161–4.
78. Foong R-XM, Logan K, Perkin MR, du Toit G. Lack of uniformity in the investigation and management of suspected β -lactam allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):527–32.
79. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):183–93.
80. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004 Nov;59(11):1153–60.
81. Imbart-Comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2004 Apr 1;44(3):308–14.
82. Warrington RJ, Burton R, Tsai E. The value of routine penicillin allergy skin testing in an outpatient population. *Allergy Asthma Proc*. 2003 Jun;24(3):199–202.
83. Picard M, Paradis L, Nguyen M, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Apr;33(2):160–4.
84. Huynh V-A, Lungoci E, Nosbaum A, Hacard F, Subtil F, Nicolas J-F, et al. Le médecin généraliste face à la prise en charge de « l'allergie au médicament » : un éclairage sur la pratique actuelle en région Rhône-Alpes, et perspectives d'amélioration. [/data/revues/18770320/v56i5/S1877032016000828/](https://www.em-consulte.com/en/article/1076004) [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2020 May 19]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/1076004>
85. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Sep;85(3):195–9.
86. Soria A, Autegarden E, Amsler E, Gaouar H, Vial A, Francès C, et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med*. 2017 Dec;49(8):710–7.
87. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Jun;3(3):365-334.e1.
88. Lachover-Roth I, Sharon S, Rosman Y, Meir-Shafir K, Confino-Cohen R. Long-Term Follow-Up After Penicillin Allergy Delabeling in Ambulatory Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):231-235.e1.
89. Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Beta lactam allergy and re sensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009 May;39(5):726–30.
90. Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2006 Jan 1;46(1):14–28.

91. van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MWM, Oosterheert JJ, de Groot MCH, Rockmann H. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Oct;4(5):926–31.
92. Recommendations [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
93. de Lastours V, Chau F, Roy C, Larroque B, Fantin B. Emergence of quinolone resistance in the microbiota of hospitalized patients treated or not with a fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Dec;69(12):3393–400.
94. de Lastours V, Fantin B. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2015;10(7):1241–55.
95. Munier A-L, de Lastours V, Barbier F, Chau F, Fantin B, Ruimy R. Comparative dynamics of the emergence of fluoroquinolone resistance in staphylococci from the nasal microbiota of patients treated with fluoroquinolones according to their environment. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Dec;46(6):653–9.
96. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Apr;113(4):764–70.
97. Macy E, Shu Y-H. The Effect of Penicillin Allergy Testing on Future Health Care Utilization: A Matched Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jun;5(3):705–10.
98. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Oct;3(5):815–6.
99. Cook PP, Shah KB, Rimawi RH, Rimawi RH. Risk of redocumenting penicillin allergy in a cohort of patients with negative penicillin skin tests. *Journal of Hospital Medicine [Internet].* 2013 Nov 1 [cited 2020 Aug 20];8(11). Available from: <https://www.journalofhospitalmedicine.com/jhospmed/article/128081/erroneously-reporting-penicillin-allergy>
100. Baptiste D. Démarche de prise en charge des allergies médicamenteuses courantes. :103.
101. Leis JA, Palmay L, Ho G, Raybardhan S, Gill S, Kan T, et al. Point-of-Care β -Lactam Allergy Skin Testing by Antimicrobial Stewardship Programs: A Pragmatic Multicenter Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 1;65(7):1059–65.
102. Trubiano JA, Thursky KA, Stewardson AJ, Urbancic K, Worth LJ, Jackson C, et al. Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017 01;65(1):166–74.
103. King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(1):67–71.
104. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017 Sep;72(9):1288–96.

105. Modi AR, Majhail NS, Rybicki L, Athans V, Carlstrom K, Srinivas P, et al. Penicillin allergy skin testing as an antibiotic stewardship intervention reduces alternative antibiotic exposures in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019 Dec;21(6):e13175.
106. Kufel WD, Justo JA, Bookstaver PB, Avery LM. Penicillin Allergy Assessment and Skin Testing in the Outpatient Setting. *Pharmacy (Basel)*. 2019 Sep 19;7(3).
107. Demoly P, Bosse I, Bouteloup F, Blay FD, Didier A, Dumur J-P, et al. L'offre de soins en allergologie en 2011. /data/revues/18770320/v51i2/S1877032011000182/ [Internet]. 2011 Mar 17 [cited 2019 Aug 26]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/284010>
108. du Plessis T, Walls G, Jordan A, Holland DJ. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Feb 6;
109. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases β -lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):57–62.
110. Masson E. Obéir ou adhérer ? L'observance thérapeutique en question [Internet]. EM-Consulte. [cited 2020 Sep 12]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/774177/obeir-ou-adherer-lobservance-therapeutique-en-ques>
111. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Sep 12]. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
112. Ouazana A, François M, Pung R, Dona M, Jami A. Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Étude qualitative. *Revue Française d'Allergologie*. 2015 Feb 1;55(1):13–22.
113. Plus de 8 millions de DMP désormais ouverts [Internet]. [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/plus-de-8-millions-de-dmp-desormais-ouverts>

ANNEXES

Annexe 1 :

Protocoles de réintroduction d'amoxicilline et ceftriaxone utilisés en cas de suspicion d'allergie immédiate au CHU de Caen :

IDE :

Obtenir le consentement éclairé du patient ou du tuteur légal

Poids

Vérifier l'absence de contre-indication

Protocole :

mettre en place un cathéter veineux

Spirométrie de contrôle

Test de provocation orale AMOXICILLINE :

Préparation / dilution :

- Dissoudre 1 g dans 10 ml d'eau ppi : solution pure = 100 mg/ml
- Diluer 1 ml de cette préparation dans 9 ml d'eau ppi = 10 mg/ml

Etape/30 minutes

Heure	Concentration	quantité	DOSE	consigne d'administration	Dose cumulée	TA	Clinique
T0	NaCl	0.5 ml	PLACEBO	IV			
T+30min	10 mg/ml	0.1 ml	1 mg	IV	1		
T+60 min		0.7 ml	7 mg	IV	8 mg		
T+90min	100 mg/ml	0.5 ml	50 mg	IV	58 mg		
T+120min		2.5 ml	250 mg	En iVL dans 10 ml ppi	308 mg		
T+150 min			1000 mg	En IVL dans 100 ml ppi en perfusette en 15 min environ	1308 mg		

Test de provocation orale CEFTRIAXONE :

Préparation / dilution :

- Dissoudre 1 g dans 10 ml d'eau ppi : solution pure = 100 mg/ml
- Diluer 1 ml de cette préparation dans 9 ml d'eau ppi = 10 mg/ml

Etape/30 minutes

minutes	Concentration	quantité	DOSE	consigne d'administration	Dose cumulée	TA	Clinique
0	NaCl	0.5 ml	PLACEBO	IV			
30	10 mg/ml	0.5 ml	5 mg	IV	5		
60	10 mg/ml	4 ml	40 mg	IV	45 mg		
90	100 mg/ml	3 ml	300 mg	En iVL dans 10 ml ppi	345 mg		
120	100 mg/ml	7 ml	700 mg	En IVL dans 100 ml ppi en perfusette en 15 min environ	1 045mg		

Annexe 2 :

Questionnaire :

- **Qu'avez-vous compris des tests ?**

- Si réponse trop vague :

- la suspicion d'allergie a-t-elle été confirmée ?

- si oui, avez-vous passé des tests complémentaires pour autoriser des antibiotiques alternatifs ?

Classification des patients selon leur compréhension :

- bonne : si le patient a compris quelles sont ses allergies et en cas d'allergie confirmée, si des molécules alternatives sont autorisées ;

- moyenne : en cas de tests positifs, si le patient n'a pas compris la notion de molécules alternatives autorisées, ou certaines nuances apportées par les tests (exemple : amoxicilline autorisée mais pas l'amoxicilline-acide clavulanique)

- mauvaise : si le patient pense encore être allergique alors que les tests ont conclu qu'il ne l'était pas, ou à l'inverse si il ne connaît pas ses allergies, ou ne sait pas du tout en quoi consistaient les tests

- **Avez-vous repris des antibiotiques depuis les tests ?**

- Si oui :

- avez-vous repris la/les molécules autorisées depuis les tests ?

- ou un autre antibiotique ?

- **Si bêtalactamine(s) autorisée(s) reprise(s) :**

- quel antibiotique ?

- pour quelle indication ?

- appréhension à l'avoir repris ?

- la prise de l'antibiotique a-t-elle été encadrée par un antihistaminique ou un corticoïde ?

- avez-vous bien toléré l'antibiotique ?

- **Si autre antibiotique que la/les bêtalactamines autorisées repris :**

- quel antibiotique ?

- pour quelle indication ?
- avez-vous bien toléré cet antibiotique ?
- connaissez-vous la raison de l'éviction de la/les bêtalactamines autorisées ?
- appréhension à reprendre la/les bêtalactamines autorisées ?
- si oui, demanderiez-vous à votre médecin de prescrire une autre classe d'antibiotique si possible ?

- **Si aucun antibiotique repris depuis les tests :**

- auriez-vous une appréhension à reprendre la/les bêtalactamines autorisées ?
- seriez-vous-même réticent à en reprendre et demanderiez-vous à votre médecin de vous prescrire une autre classe d'antibiotique si possible ?

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LEHERICEY MARGOT

TITRE DE LA THESE : Allergie aux bêtalactamines : devenir des patients après exploration allergologique

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Les tests allergologiques aux bêtalactamines sont des méthodes sûres et efficaces pour déterminer si un patient est allergique ou non. L'objectif de notre étude était d'évaluer leur bénéfice en pratique en déterminant le taux de reprise des bêtalactamines.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective par enquête téléphonique au CHU de Caen. Chaque patient pour qui des tests de réintroduction sont revenus négatifs pour au moins une bêtalactamine autorisant sa réutilisation a été interrogé sur la reprise ou non de cette molécule.

Résultats : Cent-soixante patients ont été inclus. En considérant les 63 patients qui ont nécessité une bêtalactamine depuis les tests, le taux de reprise des bêtalactamines autorisées était de 58.7%. Parmi les motifs d'utilisation d'un autre antibiotique, 9% des patients se pensaient encore allergiques, 9% et 15% déclaraient respectivement appréhender ou refuser la reprise de l'antibiotique. Quinze pourcents des patients ayant repris un antibiotique depuis les tests ont repris un antibiotique pourtant non autorisé, avec la survenue d'un exanthème maculo-papuleux dans un cas. Une urticaire et un purpura ont également été relevés sous bêtalactamines autorisées par les tests, sans pouvoir en affirmer l'origine immuno-allergique. Cinq pourcents des patients ont conservé leur carte d'allergie malgré les tests négatifs et 79.7% des pharmacies habituelles ne disposaient d'aucune information concernant les allergies de leur patient.

Conclusion : Une meilleure information des patients et communication entre médecine hospitalière et médecine et pharmacie de ville pourraient permettre d'améliorer l'observance des tests.

MOTS CLES : allergie ; bêtalactamines ; tests allergologiques ; observance

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Allergy to betalactams: future of patients after allergy testing

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Allergy tests are safe and effective to determinate if a patient is truly allergic or not. Our objective was to assess their benefit in practice by determining the rate of resumption of betalactams.

Methods: We carried out a retrospective study by phone survey at the University Hospital of Caen. Each patient for whom reintroduction tests have been negative for at least one betalactam allowing its re-prescription was questioned on their resumption or not of this beta-lactam.

Results: One hundred and sixty patients were included. Considering the 63 patients who required a betalactam since the tests, the rate of authorized betalactams resumption was 58.7%. Among the reasons for using another antibiotic, 9% of patients still thought they were allergic, 9% and 15% respectively declared apprehending or refusing to take the antibiotic again. Among patients who have taken an antibiotic since the tests, unauthorized antibiotic was prescribed for 15%. An urticaria and a purpura were also noted with betalactams authorized by the tests, without being able to confirm the immuno-allergic origin. Five percent of patients kept their allergy card despite negative tests, and 79.7% of regular pharmacies had no information about their patient's allergies.

Conclusion: Better patient information and communication between healthcare establishment and general practitioners and pharmacy could help improve the compliance of tests.

KEY WORDS : allergy ; betalactams ; allergy tests ; compliance