



**HAL**  
open science

# Analyse comparée des stratégies diagnostiques des hypersensibilités non graves aux bêtalactamines entre les services d'allergologie de Nantes et d'Angers

Baptiste Bauthamy

► **To cite this version:**

Baptiste Bauthamy. Analyse comparée des stratégies diagnostiques des hypersensibilités non graves aux bêtalactamines entre les services d'allergologie de Nantes et d'Angers. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03940380

**HAL Id: dumas-03940380**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03940380v1>**

Submitted on 16 Jan 2023

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES d'Allergologie

par

Baptiste BAUTHAMY

---

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2022

---

Analyse comparée des stratégies diagnostiques des hypersensibilités non graves  
aux bêtalactamines entre les services d'allergologie de Nantes et d'Angers

---

Président : Pr David BOUTOILLE

Directeur de thèse : Dr Luc COLAS

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES d'Allergologie

par

Baptiste BAUTHAMY

---

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2022

---

Analyse comparée des stratégies diagnostiques des hypersensibilités non graves  
aux bêtalactamines entre les services d'allergologie de Nantes et d'Angers

---

Président : Pr David BOUTOILLE

Directeur de thèse : Dr Luc COLAS



## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, d'avoir accepté de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail.

Au Docteur Luc COLAS, mon directeur de thèse, pour m'avoir proposé ce sujet et m'avoir accompagné et guidé dans toutes les étapes de sa réalisation. Merci également pour l'accompagnement et les précieux conseils tout au long de mon parcours de futur allergologue.

Au Docteur Martine MORISSET pour m'avoir permis de recueillir les données de votre centre et de faire partie de mon jury de thèse, pour m'avoir si bien accueilli au cours de mon semestre Angevin et pour votre enthousiasme à transmettre vos connaissances et votre intérêt pour la recherche.

Au Professeur Caroline VIGNEAU et au Docteur Gwennaëlle VEYRAC pour l'intérêt porté à mon travail et d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse.

A tous les allergologues de Nantes qui ont participé à ma formation, en particulier Hélène et Emilie qui m'ont accueilli dans leur cabinet.

A tout le personnel soignant, médical et paramédical, croisé au cours de mes études médicales et qui ont pris de leur temps pour me transmettre leur savoir. Aux secrétaires de l'UMA qui m'ont bien aidé dans mon recueil de données.

A tous les cointernes d'allergologie croisés au cours des stages, cours et congrès, en particulier Hassan qui m'a guidé et m'a transmis toutes les bases de l'allergologie, Princy et Jean pour les fous rires, les découvertes musicales, le soutien et le partage de vos expériences au cours de ces 6 mois passé à Angers.

A mes amis rencontrés au cours des années de fac rennaise, la team tout pour le muscle pour les délires, les fous rires, les folles semaines de vacances et les défis sportifs, le groupe de la sous-colle pour l'entraide et la motivation avant le concours et ces magnifiques vacances avec vous au Pérou. Les filles de Descartes et leurs Boyz pour m'avoir intégré dans votre groupe.

A mes parents pour m'avoir permis de faire ces études, pour votre soutien moral dans les moments difficiles et vos encouragements. J'espère vous rendre fiers.

Et merci à toi Lucie, pour ton soutien sans faille, ta générosité, merci d'illuminer ma vie et de contribuer tous les jours à faire de moi quelqu'un de meilleur. Je t'aime.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	6
<b>Matériels et méthodes</b> .....	11
1. Population étudiée .....	12
2. Caractéristiques de la réaction.....	14
3. Réalisation des tests cutanés.....	15
4. Test de réintroduction.....	17
5. Analyse statistique.....	17
<b>Résultats</b> .....	18
1. Population.....	19
2. Caractéristiques de la réaction initiale .....	19
3. Exploration par tests cutanés .....	22
Patches tests .....	22
Pricks tests.....	24
Intradermoréaction .....	24
4. Test de réintroduction.....	29
5. Performances des tests cutanés.....	32
6. Population allergique.....	34
<b>Discussion</b> .....	36
Performance des tests cutanés .....	37
Résultats des tests de réintroduction.....	38
Forces et limites du protocole.....	39
Perspectives scientifiques .....	39
<b>Conclusion</b> .....	40
<b>Bibliographie</b> .....	40
<b>Annexe</b> .....	43
Annexe 1 : CRF.....	44
Annexe 2 : Allergènes Médicamenteux commercialisés en patch test par le laboratoire Destaing (2019) .....	50
Annexe 3 : Protocole de test de provocation orale à Nantes (exemple pris avec l'Amoxicilline) ....	52
Annexe 4 : Protocole de test de provocation orale à Angers.....	53
Annexe 5 : Protocole de réintroduction à domicile à J7 et J8 du TPO initial (Angers) .....	54

## **Introduction**

L'allergie est une hypersensibilité immunologique caractérisée par une perte de la tolérance vis-à-vis de substances a priori inoffensives.(1)

Classiquement, on distingue les allergies immédiates et retardées qui diffèrent par les mécanismes immunologiques impliqués (2) :

- Les réactions de type immédiat ou anaphylaxies, qui surviennent majoritairement dans un délai allant de quelques minutes à 1 heure, voire jusqu'à 6h. Elles sont médiées par des anticorps de type IgE ou IgG, qui après fixation avec leur antigène vont activer les polynucléaires basophiles circulants et les mastocytes tissulaires entraînant la dégranulation de médiateurs responsables des symptômes allergiques : tryptase, histamine, sérotonine, chymase, héparine...(2)

Il existe une variabilité importante de la présentation clinique selon l'organe atteint et l'intensité de la réaction. Les symptômes peuvent être : cutanéomuqueux (érythème, urticaire, angio-oedème), respiratoires (toux, bronchospasme), ORL (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, conjonctivite, prurit), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), cardiovasculaires (tachycardie, hypotension, arrêt cardiaque). L'atteinte cardiocirculatoire peut engager le pronostic vital en l'absence de traitement précoce.

- Les réactions de type retardé survenant dans un délai allant de quelques heures à plusieurs semaines. L'allergène va être reconnu par les cellules dendritiques présentes dans la peau et les muqueuses via les toll like récepteurs présents à leur membrane, qui vont ensuite activer les cellules lymphocytaires T présentes dans les ganglions lymphatiques. Différentes voies d'activation sont possibles selon les signaux de coactivation présents, à l'origine de symptômes différents : La voie Th1 avec une activation des macrophages et des lymphocytes TCD8+ (voie impliquée dans la dermatite de contact), la voie Th2 avec stimulation de la production d'IgE et d'IgG4, de la dégranulation mastocytaire et de l'activation des polynucléaires éosinophiles (voie impliquée dans l'asthme et la rhinite). Les cellules T activées peuvent également agir comme cellules effectrices cytotoxiques et détruire certains types cellulaires (kératinocytes, hépatocytes...) et sont impliquées principalement dans les réactions bulleuses. (3) Il existe donc diverses formes cliniques de réactions retardées avec un degré de sévérité variable : exanthème maculo-papuleux, érythème pigmenté fixe, drug reaction with



eosinophilia and systemic reaction (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), nécrose épidermique toxique (NET : Lyell ou Stevens-Johnson). En cas d'atteinte sévère, elles peuvent engager le pronostic fonctionnel d'organe voire le pronostic vital.

De façon plus spécifique, l'allergie médicamenteuse fait partie des effets indésirables non prédictibles possible de toute molécule prescrite par les médecins. Les études épidémiologiques réalisées chez les patients hospitalisés retrouvent une incidence des réactions médicamenteuses de nature allergique allant de 1,8 à 7 pour 1000 patients hospitalisés. (4) (5) (6) (7)

Parmi les allergies médicamenteuses, l'allergie aux bêta-lactamines et plus particulièrement l'allergie aux Pénicillines est celle qui est la plus fréquemment rapportée dans la population générale.(8) (5)

Les bêta-lactamines sont en France les antibiotiques les plus prescrits. En 2019, 63,5% des antibiotiques prescrits dans les établissements de santé sont des bêta-lactamines.(9) Elles sont réparties en 4 familles en fonction de leur structure chimique :

- Les Pénicillines
- Les Céphalosporines
- Les Carbapénèmes
- Les Monobactames

On estime qu'environ 10% de la population générale rapporte un historique d'allergie à au moins une Pénicilline. (10) (11) (12) Ce chiffre est même estimé à 15% parmi les patients hospitalisés.(13)

Cependant, parmi ces allergies rapportées, la majorité d'entre elles n'ont pas été validées par un bilan allergologique. Une méta-analyse d'études ayant réalisé un bilan allergologique de façon systématique chez les patients étiquetés allergiques aux bêta-lactamines montre qu'en moyenne 95,1% (IC 95 % [93,8-96,1]) sont négatifs.(14)

En effet, les réactions présentées sous traitement médicamenteux ne sont dans la plupart des cas pas de nature allergique. Elles peuvent être de natures diverses : intolérance ou effet indésirable pharmaceutique (diarrhées sous antibiotiques), exanthème viral, interaction EBV-Amoxicilline, activation mastocytaire non IgE médiée. (15)

Mohamed et al. ont étudiés les histoires cliniques des réaction rapportées par les patients étiquetés allergiques aux Pénicillines ; sur 231 patients, 27(11,7%) étaient évocatrices d'un mécanisme IgE médié, 65 (28,1%) étaient évocatrices d'une allergie retardée, 28(12,1%) étaient évocatrices d'un mécanisme non allergique et 111 (48%) étaient indéterminées du fait d'un manque d'information. (16)

L'exploration allergologique systématique en cas de réaction est donc nécessaire compte tenu du nombre de patients considérés allergiques aux bêtalactamines rapportés à la proportion de patients réellement allergiques.

Cette exploration est d'autant plus importante que l'étiquette d'allergie à une ou plusieurs bêtalactamines n'est pas sans conséquence pour les patients concernés.

En effet, les hypersensibilités allergiques imposent non seulement la contre-indication formelle à la réutilisation de la molécule impliquée du fait de la possible mise en jeu du pronostic vital mais également des molécules proches chimiquement du fait du risque de réaction croisée (17); à l'inverse des hypersensibilités non allergiques qui ne justifient dans la plupart des cas pas de contre-indication formelle à l'utilisation ultérieure de la molécule.

En cas de pathologie infectieuse documentée ou suspectée, cette éviction contraint à l'utilisation d'alternatives thérapeutiques, parmi elles : la vancomycine, les fluoroquinolones, les macrolides... Or le recours à ces alternatives n'est pas anodin. Il a en effet été démontré que l'utilisation de ces alternatives est associée à un plus grand risque d'échec thérapeutique et de survenue d'effets indésirables.

Blumenthal et al. (18) ont réalisé une étude rétrospective sur une cohorte de 8385 patients ayant subi une intervention chirurgicale. Parmi ces patients, 822 (11%) rapportaient une allergie aux pénicillines dont 241(2,7%) ont présenté une infection de site opératoire. Ils ont ainsi estimé qu'un patient rapportant une allergie aux pénicillines avait un 1,51 fois plus de risque de développer une infection de site opératoire (IC 95% [1,02-1,22]) et que la consommation de Clindamycine, Vancomycine et Gentamycine était significativement plus importante chez ces patients. Ils ont ainsi évalué entre 112 et 124 le nombre de patient chez qui il fallait réaliser un bilan allergologique pour prévenir 1 infection de site opératoire. Au vu de la proportion de patients étiquetés allergiques aux bêtalactamines en milieu hospitalier, le nombre d'infection de site opératoires évitables est donc particulièrement conséquent.

L'étude de MacFadden et al. (19) a également recueilli sur une cohorte prospective de 507 patients recevant une antibiothérapie, le nombre de patients ayant présenté un échec thérapeutique, une insuffisance rénale aiguë, ou un effet secondaire nécessitant l'arrêt de l'antibiotique. Lorsque le traitement de 1<sup>ere</sup> intention par Pénicilline n'était pas possible à cause d'une allergie rapportée, le risque d'effet indésirable était 3,18 fois plus élevé (IC 95% [1,28 – 7,89])

Par ailleurs, les alternatives thérapeutiques utilisées en cas d'allergie ont un spectre d'action plus large que les pénicillines utilisées en première intention et sont donc associées à une augmentation du risque d'émergence de bactéries résistantes. Or l'antibiorésistance des bactéries constitue un problème préoccupant de santé publique. En France, en 2015, on a pu observer 125 000 infections à bactéries multirésistantes responsables de plus de 5500 décès (20). Kraker et al. ont étudié les conséquences des infections à E.Coli résistantes aux Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération sur 3509 patients avec une infection documentée à E .Coli. La mortalité à 30 jours étaient 2,5 fois plus importante (IC 95% [1,2-6,9]) et la durée d'hospitalisation plus longue de 5 jours (IC 95% [0,4-10,2]) chez les patients infectés par une souche résistante que ceux infectés par une souche sensible. (21)

Blumenthal et al. ont étudié une cohorte prospective de 301 399 patients avec parmi eux 64141 présentant une allergie supposée aux Pénicillines. Après un suivi de 6 ans en moyenne, ils ont démontré un risque significativement plus élevé de développer une infection à SARM (HR 1,69 avec IC 95% [1,51 – 1,90]) et à C.Difficile (HR 1,26 avec IC 95% [1,12 – 1,40]).

Macy et al. Ont également montré une durée d'hospitalisation en moyenne plus longue de 0,59 jours (9,9%, IC 95% [0,47-0,71]) chez les patients rapportant une allergie aux Pénicillines (23). Le coût journalier d'une hospitalisation en secteur de médecine étant estimé à 1370€ et compte tenu du nombre conséquent de patients concernés par l'éviction des Pénicillines (10 à 15% en secteur hospitalier), l'impact médico-économique potentiel de l'exploration allergologique chez l'ensemble de ces patients est énorme.

Ces différentes données montrent donc toute l'importance du bilan allergologique. La première étape de cette exploration consiste en un interrogatoire méticuleux ayant pour objectif de caractériser de façon précise la sémiologie de la réaction : symptômes, délai entre la prise du médicament et survenue de la réaction, durée des symptômes. Ces éléments permettent d'orienter le bilan allergologique selon le mécanisme immunologique suspect d'être impliqué.

- En cas de réaction immédiate, les tests cutanés validés sont le Prick test et l'intradermoréaction avec une lecture 15 à 20 minutes après la réalisation des tests.(24)

- En cas de réaction présentée dans un délai retardé, les tests validés sont l'intradermoréaction et le Patch Test en lecture retardée à 48h et 72 ou 96h.(24) (25)

Cependant, l'une des problématiques rencontrée au cours du bilan par l'allergologue concerne le manque de détails concernant la réaction initiale, celle-ci étant parfois très ancienne et rarement décrite par le médecin constatant la réaction. Lorsque l'anamnèse n'est pas suffisamment précise pour orienter le bilan, il est alors parfois nécessaire d'explorer à la fois les hypersensibilités allergiques et retardées.

La positivité de l'un de ces test, combinée à une histoire clinique compatible permet de poser le diagnostic d'allergie médicamenteuse.

Cependant, en cas de négativité ces tests n'ont pas une sensibilité suffisante pour éliminer le diagnostic d'allergie. Le test ayant la meilleure sensibilité pour affirmer l'absence d'allergie est le test de réintroduction. Réalisé par un allergologue expérimenté, il consiste en l'administration du médicament suspect selon un protocole adapté au patient et au type de réaction présenté initialement, sous surveillance rapprochée. (24)

Concernant l'exploration des hypersensibilités retardées non graves, les pratiques diffèrent selon les centres.

Au CHU de Nantes, le protocole prévoit la programmation de 3 consultations ; 1 pour la pose des patchs tests, 1 à 48h pour le retrait des patchs tests et la réalisation d'IDR en cas de négativité des patchs et 1 à 96H pour la lecture finale ; puis une hospitalisation de jour pour un test de réintroduction de la molécule suspecte si l'ensemble des tests s'est avéré négatif.

Au CHU d'Angers, le protocole prévoit la réalisation de 2 consultations à 48h ou 72h d'intervalle, la première pour la réalisation des tests cutanés et la 2eme pour la lecture. Selon l'histoire clinique la réintroduction est réalisée soit immédiatement en consultation soit au cours d'une hospitalisation de jour programmée à distance.

L'exploration des hypersensibilités retardées est donc particulièrement fastidieuse et toutes ces étapes ont un coût. Blumenthal et al. ont estimé aux Etats Unis en moyenne à 220\$ (dont 98\$ pour le personnel et 119\$ de consommables) le coût par patient pour un bilan comprenant 1

seule visite, des tests cutanés pour 1 molécule et un TPO en 1 dose. Ce montant passe à 537\$ si 2 consultations, des tests pour 2 molécules et un TPO en 2 doses sont réalisés. (26)

De plus, du fait de la forte prévalence des suspicions d'allergie aux bêtalactamines, il est souvent difficile pour les services d'allergologie de répondre à l'ensemble des demandes de bilan, à l'origine de délais de prise en charge importants. Ainsi l'enjeu de la simplification du bilan allergologique est de réduire la pénibilité pour les patients, de diminuer le coût moyen du bilan et également de permettre, à personnel comparable, une prise en charge d'un plus grand nombre de patients.

Cette étude a donc pour objectif d'évaluer la non-infériorité de la stratégie diagnostique du CHU d'Angers comparativement à celui de Nantes, avec pour critère de jugement principal le nombre de réaction provoquées lors du test de réintroduction. Secondairement nous étudierons les tests cutanés et le nombre de consultation réalisés dans chaque centre, la performance de ces tests et le type de réactions présentées au cours du TPO.

## **Matériels et méthodes**

Cette étude a été réalisée sur une cohorte rétrospective multicentrique dans les services d'allergologie des CHU de Nantes et d'Angers.

### **1. Population étudiée**

Dans les deux centres, tous les patients majeurs ayant bénéficié d'un test de réintroduction d'une bêtalactamine étaient inclus.

Au CHU de Nantes, les réintroductions médicamenteuses sont faites exclusivement en hôpital de jour. Le recrutement des patients s'est fait de façon rétrospective via le listing des patients ayant été admis en hospitalisation de jour d'allergologie entre le 21 octobre 2019 et le 14 juin 2021.

Au CHU d'Angers, les réintroductions médicamenteuses ayant lieu à la fois en hôpital de jour et en consultation, le recrutement s'est fait via le listing des patients ayant consulté dans le service d'allergologie entre le 1er novembre 2020 et le 10 mai 2021.

Secondairement, les patients ayant présenté une histoire clinique d'hypersensibilité immédiate étaient exclus, c'est-à-dire ceux ayant présenté avec certitude une réaction moins d'une heure après la prise d'une bêtalactamine.

Étaient également exclus les patients ayant présenté une hypersensibilité retardée avec au moins un critère de gravité parmi : bulle, décollement cutané, fièvre et altération de l'état général sans autre cause identifiée, adénopathies, atteinte muqueuse, éosinophilie >1G/L, cytolysse hépatique avec transaminases supérieures à 2 fois la normale.

Les patients devaient avoir bénéficié d'un bilan effectué par un allergologue formé à l'exploration des hypersensibilités médicamenteuse, comprenant au moins une intradermoréaction en lecture immédiate et retardée ainsi qu'un patch test pour la molécule suspecte.

Les données étaient ensuite collectées à partir du dossier informatique du patient comprenant le courrier du médecin allergologue ayant réalisé le bilan, les copies des feuilles des tests

cutanés ainsi que les annotations éventuelles. Ces données étaient collectées selon le CRF prévu dans le protocole (Cf Annexe 1).

Au total, 520 patients remplissaient le critère d'inclusion dont 297 à Nantes et 223 à Angers. Après exclusion des patients ayant présenté au moins l'un des critères d'exclusion précédemment cités, 299 patients ont été étudiés dont 149 à Nantes et 150 à Angers. (Figure 1)

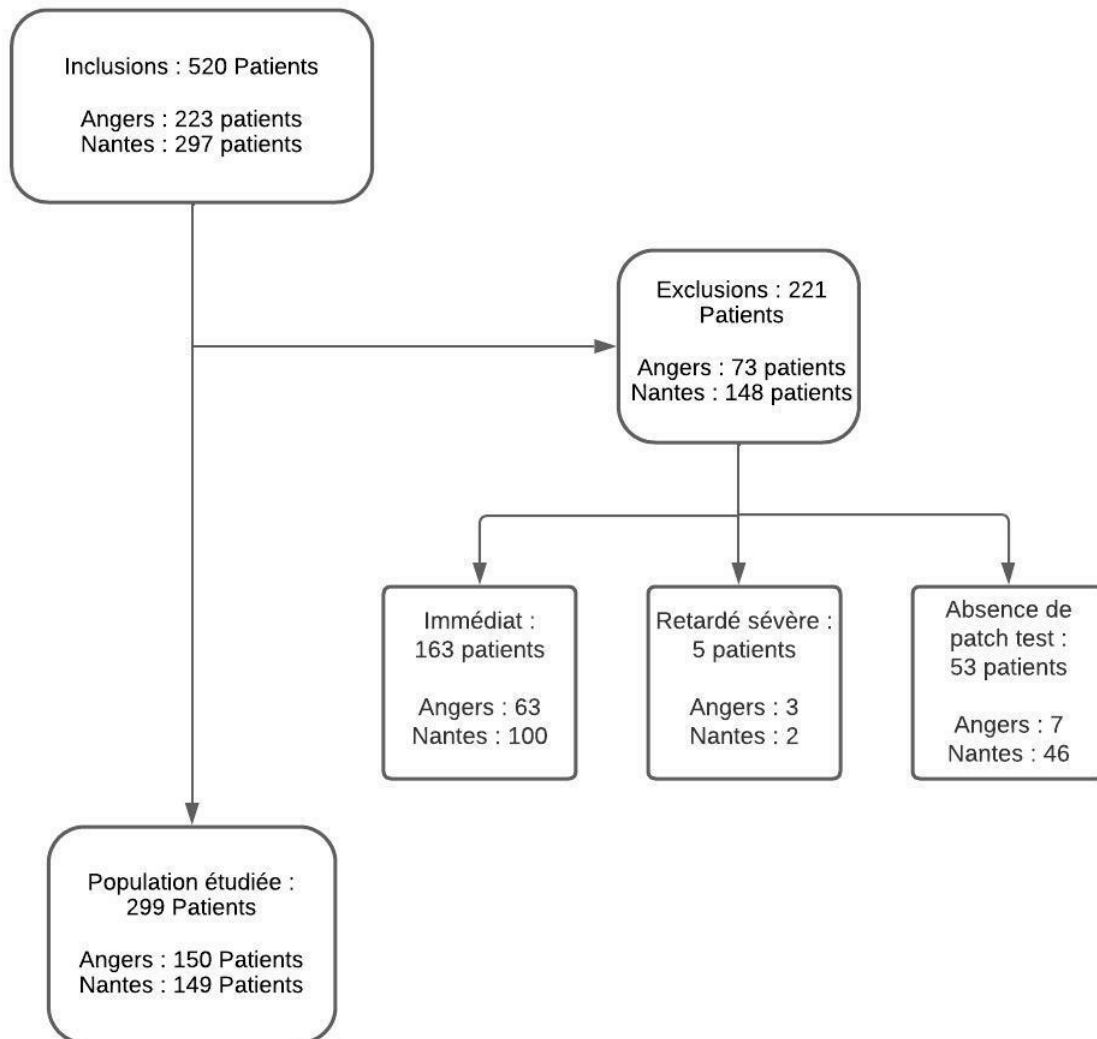


Figure 1 : Diagramme de flux

#### *Concernant la date de la réaction et l'âge au moment de la réaction*

La date précise de la réaction étant rarement renseignée dans les dossiers, seule l'année de réaction était recueillie. L'âge au moment de la réaction était défini par défaut par l'âge du patient au 1er janvier de l'année de la réaction. Les dates de réaction étant parfois

approximatives, l'âge au moment de la réaction a été définie par classes d'âges : ≤12ans, 13-18ans, 19-35ans, 36-50ans, 51-65ans et >65ans.

Lorsque la réaction était datée à « l'enfance » ou « l'adolescence », les classes utilisées par défaut étaient respectivement 0-12 ans et 13-18 ans.

## 2. Caractéristiques de la réaction

### *Concernant la molécule suspecte*

Lorsque la bêtalactamine suspecte était :

- Une Pénicilline : si la molécule était connue celle-ci était renseignée. Dans le cas contraire, la molécule était classée en « Pénicilline sans précisions »
- Une Céphalosporine : s'il s'agissait de la Céfazoline, Ceftriaxone ou Cefuroxime la molécule était recueillie. Pour les autres, la mention « Autre céphalosporine » était renseignée.
- Une Carbapénème, la mention « Carbapénème » était alors renseignée

### *Concernant le contexte infectieux*

Le contexte infectieux était défini par la mention dans le dossier de la présence d'une infection active de façon concomitante à la prise de la bêtalactamine. Le CRF prévoyait également de préciser le type d'infection : Bactérien ou Viral ; et lorsque le contexte infectieux était celui d'une Virose, il était prévu de renseigner si une primo infection EBV était suspectée. Cependant, ces informations étant trop rarement présentes dans les dossiers patients, ces données n'ont pas été incluses dans l'analyse statistique.

### *Concernant les symptômes de la réaction*

- Les critères « urticaire » et « Exanthème maculopapuleux » étaient remplis lorsqu'ils étaient mentionnés dans le dossier par le médecin allergologue en charge du bilan ou le médecin ayant constaté la réaction initialement.
- Lorsqu'il était mentionné d'une éruption cutanée sans plus précision sémiologique, ou de termes « boutons », « rougeurs » décrits par le patient, la réaction était catégorisée en « Rash ».

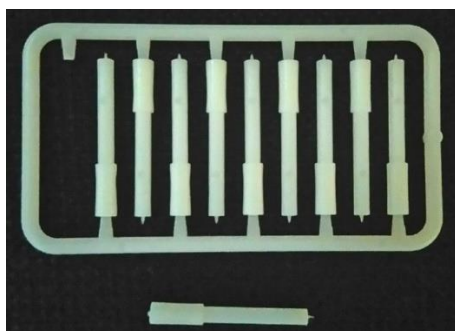


### 3. Réalisation des tests cutanés

A Angers, tous les tests cutanés ont été réalisés dans le service d'allergologie du CHU. A Nantes les tests étaient réalisés soit dans le service du CHU soit en cabinet d'allergologie libérale lorsque ceux-ci étaient conformes aux protocoles du service (Type de test, concentration maximale utilisée et délai de lecture).

La personne ayant effectué le test pouvait être une infirmière formée à la réalisation de tests cutanés, un médecin allergologue diplômé ou un interne en médecine en stage dans un service d'allergologie.

- Pricks tests : les pricks tests ont été réalisés à Nantes comme à Angers à l'aide de lancettes plastiques stallerpoint® à la concentration maximale recommandée dans la littérature scientifique au moment des tests, avec contrôle par des témoins positif et négatif. Le critère de positivité retenu était une taille de papule supérieure ou égale à 3mm en lecture entre 15 et 20 mn après le test. (27)



*Photo 1 : Lancettes Stallerpoint® utilisées pour la réalisation de Pricks tests dans les 2 centres*

- Intradermoréactions (IDR) : injection de la molécule à une ou plusieurs concentrations jusqu'à la concentration maximale considérée comme non irritante. A Angers les IDR étaient systématiquement contrôlées par un témoin négatif ce qui n'était pas le cas à Nantes. Dans les 2 centres, un prick test à l'histamine était réalisé comme témoin positif de la réactivité cutanée. Les critères de positivité retenus en lecture à 20mn étaient une augmentation de papule d'au moins 3mm par rapport à la papule initiale ou un doublement de la taille de la papule initiale (28). La lecture retardée avait lieu au

minimum 48h et jusqu'à 72h après la réalisation du test. La positivité était retenue en cas de signes d'inflammation locale : érythème, papule ou eczéma.

- Patch test : Les chambres utilisées étaient les IQ ultra du laboratoire Destaing®. Les allergènes utilisés étaient ceux commercialisés par le laboratoire Destaing® lorsqu'ils étaient disponibles (Cf Annexe 2) et dans le cas contraire ils étaient réalisés à partir d'une dilution dans un véhicule composé de Vaseline à une concentration de 10% pour les médicaments injectables en solution pure ou 30% pour les médicaments en poudre (29). La lecture avait lieu au minimum 48h et jusqu'à 96h après la pose. La lecture était faite soit en présentiel par l'allergologue, soit via une photo envoyée par le patient, soit via un autre médecin, soit dans de rares cas (2 patients à Nantes et 1 à Angers) par une simple déclaration du patient.



*Photo 2 : Chambre IQ ultra du laboratoire Destaing utilisées dans les 2 centres pour la réalisation de Patchs tests*

En cas de négativité des tests cutanés pour la molécule suspecte, un test de réintroduction était alors réalisé pour cette même molécule.

En cas de positivité d'au moins un des tests cutanés pour la molécule suspecte, le diagnostic d'hypersensibilité allergique était retenu sans avoir recours au test de réintroduction. Une recherche d'alternative thérapeutique parmi les autres bêtalactamines était alors réalisée par tests cutanés suivis de la réintroduction de l'une de ces molécules.

#### 4. Test de réintroduction

- A Nantes, les tests de réintroduction étaient réalisés exclusivement en hôpital de jour. Le protocole prévoyait une administration par les infirmières de la bêtalactamine en 2 ou 3 doses avec une surveillance en chambre de 2h après la dernière dose (Cf Protocole en Annexe 3). Après cette période de surveillance, les patients étaient autorisés à sortir. Ils étaient chargés de surveiller l'apparition de symptômes retardés dans les sept jours suivant la réintroduction et devaient recontacter le service dès l'apparition de symptômes ou à l'issue de cette période de surveillance pour informer le médecin en charge de l'apparition ou non de symptômes retardés.
- A Angers, les tests de réintroduction étaient réalisés soit en hôpital de jour soit en consultation. En hôpital de jour, le protocole prévoyait l'administration de la bêtalactamine par une infirmière selon un protocole en 2 ou 3 doses avec une surveillance de 3 ou 4h en box (Cf protocole Annexe 4). A l'issue de ce délai, le patient était autorisé à sortir avec les coordonnées du service pour déclarer une éventuelle réaction retardée. Le protocole prévoyait également pour les bêtalactamines per os une réintroduction à J7 et J8 à domicile. Pour les réintroductions en consultation, le protocole prévoyait une réintroduction en 1 seule dose avec une surveillance d'1h en salle d'attente, puis une réintroduction à J7 et J8. (cf protocole Annexe 5).

Le test était considéré comme positif en cas d'apparition d'au moins un symptôme objectivé par le clinicien compatible avec une réaction allergique en termes de présentation clinique et de délai et sans autre étiologie évidente. Le patient était alors considéré allergique et contre-indiqué à l'utilisation ultérieure de la molécule.

Dans le cas contraire, le patient était considéré comme non allergique à la bêtalactamine et la contre-indication était levée.

#### 5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel en ligne Pvalue (Editeur : Medistica, EURL au capital de 1000 euros. 48 rue Lacordaire, 75015 Paris). Une analyse descriptive des données en fonction du centre a été effectuée. Pour le critère

principal qui était la présence ou non d'une réaction au TPO, la comparaison des 2 sous-groupes a été effectuée par un test du Chi<sup>2</sup>.

Pour les critères secondaires, si l'effectif théorique de chaque case du tableau était supérieur à 5 dans le tableau de contingence la comparaison était effectuée selon le test du Chi<sup>2</sup> ; sinon, le test de Fisher était utilisé.

## Résultats

### 1. Population

Dans les 2 groupes étudiés, Angers et Nantes, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant :

- Le sexe (p-value = 0,4) : 78% de femmes à Nantes soit un sexe ratio de 0,28 contre 74% de femmes à Angers soit un sexe ratio de 0,35.
- L'âge au moment de la réaction (p-value = 0,38) : le sous-groupe le plus représenté étant celui de 19-35 ans (42% et 37%) suivi des 0-12ans (27% et 21%), 51-65ans (13% et 21%), des 36-50ans (12% et 14%), des plus de 65ans (10% et 8,1%) et enfin celui des 13-18ans (6% et 9,6%).

Les patients étaient donc majoritairement des femmes (76%), la tranche d'âge la plus représentée était celle des 19-35ans (29%) mais toutes les catégories d'âge étaient représentées, sans surreprésentation dominante de certaines catégories d'âge.

### 2. Caractéristiques de la réaction initiale

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant :

- La molécule impliquée (p-value = 0,16) : L'Amoxicilline était la molécule la plus souvent retrouvée (44% à Angers et 47% à Nantes) suivie de l'association Amoxicilline / Acide Clavulanique (18% et 17% respectivement). La sous-famille des Pénicillines était au total suspectée dans 92% des réactions à Angers et 83,9% des réactions à Nantes.

Les Céphalosporines étaient quant à elles retrouvées dans 2,6% des cas à Angers et 8,7% à Nantes.

L'Imipénème était suspectée dans seulement 1 réaction à Nantes (0,68%).

- Le nombre de dose prises de l'antibiotique avant la survenue de la réaction (p-value = 0,061) : Dans 16% des cas la réaction était survenue dès la 1ere prise de la bêtalactamine à Angers contre 7,8% à Nantes.

- Le contexte infectieux (p-value = 0,27) : retrouvé dans 87% des réactions à Angers et 81% à Nantes

Ainsi, la réaction initiale survenait dans 76% des cas plus de 24h après le début du traitement et durait chez 20% des patients moins de 24h et chez 61% entre 24h et 7j. La molécule impliquée était dans 88% des cas une Pénicilline, chiffre cohérent avec les données de consommation des bêtalactamines en médecine de ville. (30)

La symptomatologie cutanée était presque toujours présente (97%). Les autres symptômes rapportés étaient digestifs (3,2% à Angers et 2,8% à Nantes) dont nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées, respiratoires (5,6% et 4,2%) dont dyspnée, désaturation ou bronchospasme et ORL (0% et 1,4%) dont conjonctivite ou rhinite. La prévalence de ces symptômes était similaire dans les 2 centres.

Les symptômes cutanés étaient donc retrouvés dans la quasi-totalité des réactions (98% à Angers contre 97% à Nantes) avec en fréquence décroissante : un rash (46% contre 53%), une urticaire (22% vs 28%), un exanthème maculo-papuleux (17% contre 13%), un angio-œdème (12% contre 5,2%), un prurit isolé (1,8% contre 1,5%). La desquamation finale était présente dans 2,7% des cas à Angers contre 4,6% à Nantes. Seule une différence significative a été mise en évidence sur la présence d'un angio-œdème (p-value = 0,042). Aucune différence statistique n'a été observée concernant les autres symptômes cutanés.

La localisation de l'éruption, n'était précisée que dans 46 cas. L'analyse de ces données disponibles ne retrouvait pas de différence topographique dans les zones du corps concernées par ces lésions cutanées : le visage (63% et 64%), le tronc (49% et 55%), les membres inférieurs (44% et 54%) dont les pieds (34% et 42%), les membres supérieurs (44% et 52%) dont les mains (39% et 46%) et le cou (44% et 48%).

Concernant la durée de la réaction, on n'observait pas non plus de différence significative dans la répartition entre les différents sous-groupes, le plus représenté étant celui des réactions durant 24h à 3 jours (24% et 43%), suivi de celles durant 4 à 6 jours (28% et 25%), moins de 24h (28% et 14%), 7 à 14 jours et enfin plus de 14 jours (7,4% et 8,9%).

Les populations des 2 centres étaient donc comparables sur les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la réaction présentée, ceci permettant une comparaison des stratégies diagnostiques.

		Angers (n = 150)	Nantes (n = 149)	N	p	test
Sex ratio	M/F	0,28	0,35		0,5	Chi2
Age au moment de la réaction	19-35	42 (31%)	37 (27%)	79	0.38	Chi2
	0-12	36 (27%)	28 (21%)	64	-	-
	51-65	18 (13%)	28 (21%)	46	-	-
	36-50	16 (12%)	19 (14%)	35	-	-
	>65	14 (10%)	11 (8.1%)	25	-	-
	13-18	8 (6%)	13 (9.6%)	21	-	-
Molécule impliquée	Amoxicilline	65 (44%)	69 (47%)	134	0.16	Fisher
	Pénicilline sans précision	47 (32%)	31 (21%)	78	-	-
	Augmentin	26 (18%)	25 (17%)	51	-	-
	Ceftriaxone	6 (4.1%)	9 (6.1%)	15	-	-
	Céfuroxime	2 (1.4%)	5 (3.4%)	7	-	-
Délai entre le début de traitement et l'apparition de la réaction	>24h	68 (72%)	84 (80%)	152	0.43	Chi2
	6-24h	19 (20%)	16 (15%)	35	-	-
	1-6h	7 (7.4%)	5 (4.8%)	12	-	-
Prise antérieure de la molécule		21 (81%)	23 (77%)	44	0.71	Chi2
Réaction antérieure		16 (67%)	12 (48%)	28	0.19	Chi2
Réaction dès la première prise		16 (16%)	8 (7.8%)	177	0.061	Chi2
Contexte infectieux		77 (87%)	83 (81%)	160	0.27	Chi2
Symptômes cutanés	Total	124 (98%)	137 (97%)	261	1	Fisher
	Rash	52 (46%)	71 (53%)	123	0.3	Chi2
	Urticaire	25 (22%)	38 (28%)	63	0.28	Chi2
	Angio-Œdème	14 (12%)	7 (5.2%)	21	<b>0.042</b>	Chi2
	Prurit seul	2 (1.8%)	2 (1.5%)	4	1	Fisher
	Exanthème maculo-papuleux	19 (17%)	17 (13%)	36	0.35	Chi2
Localisation	Mains	27 (39%)	31 (46%)	58	0.4	Chi2
	Pieds	24 (34%)	28 (42%)	52	0.37	Chi2
	Membres supérieurs	31 (44%)	35 (52%)	66	0.35	Chi2
	Membres inférieurs	31 (44%)	37 (54%)	68	0.23	Chi2
	Visage	44 (63%)	43 (64%)	87	0.87	Chi2

	Tronc	34 (49%)	38 (55%)	72	0.44	Chi2
	Cou	31 (44%)	32 (48%)	63	0.63	Chi2
Desquamation finale		3 (2.7%)	6 (4.6%)	234	0.51	Fisher
Symptômes digestifs		4 (3.2%)	4 (2.8%)	8	1	Fisher
Symptômes ORL		0 (0%)	2 (1.4%)	2	0.5	Fisher
Symptômes respiratoires		7 (5.6%)	6 (4.2%)	13	0.59	Chi2
Durée de la réaction	24h-3j	16 (24%)	34 (43%)	50	0.077	Chi2
	4-6j	19 (28%)	20 (25%)	39	-	-
	<24h	19 (28%)	11 (14%)	30	-	-
	7-14jours	9 (13%)	7 (8.9%)	16	-	-
	>14j	5 (7.4%)	7 (8.9%)	12	-	-

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des sous-populations de patients dans les centres d'Angers et de Nantes

### 3. Exploration par tests cutanés

Bien que le protocole du CHU de Nantes prévoyait la réalisation de 3 consultations pour les tests cutanés, on a pu observer en pratique une variabilité méthodologique selon les praticiens et les caractéristiques de la réaction présentée par le patient. 62 patients (42%), ont bénéficié de 3 consultations et également 62 en ont bénéficié de 2. 23 patients n'ont quant à eux été vu qu'une seule fois en consultation pour les tests cutanés avec envoi de photos des tests pour la lecture retardée.

A Angers, 139 patients (91%) ont bénéficié de 2 consultations.

Le délai médian pour la réalisation des tests cutanés après la réaction était de 11 ans après la réaction à Angers et 10 ans à Nantes.

#### Patchs tests

La réalisation de Patchs tests étant l'un des critères d'inclusion, la totalité des patients a donc bénéficié de ce type de test pour au moins une molécule.

Le taux de positivité différait significativement entre les 2 centres (p-value < 0,01) avec 2 patients présentant au moins un patch test positif à Angers (1,3%) contre 12 à Nantes (8,2%). L'Amoxicilline était la molécule à l'origine de la majorité de ces tests positifs : 1 patch test



positif à Angers et 9 Patchs positifs à Nantes. Concernant la positivité des autres tests, 1 l'était pour la Ceftriaxone à Angers, 1 pour la Pénicilline G à Nantes et un pour l'acide clavulanique à Nantes, chez un patient avec IDR Amoxicilline et Augmentin positives.

Il est intéressant de noter une différence significative des molécules testées en Patch test dans les 2 centres. En effet, à Angers l'association Amoxicilline/Acide clavulanique est directement testée en Patch test et a été réalisée chez 18 Patients de la cohorte (12%). A Nantes, l'Amoxicilline et l'acide clavulanique sont testés de façon dissociée, l'acide clavulanique ayant été testée chez 26 Patients (17%). L'association Amoxicilline/Clavulanique n'existant pas en extrait commercial, le patch test était donc réalisé de façon artisanale à Angers. A Nantes les extraits commerciaux étaient utilisés, ceci pouvant être à l'origine d'une différence dans la sensibilité des tests.

Parmi les autres Pénicillines, la Pénicilline G est plus souvent testée à Nantes, chez 52 patients (35%), qu'à Angers, 23 patients (15%) ; alors que la Pénicilline V est quant à elle testée assez fréquemment à Angers (19 patients soit 13%) mais pas à Nantes (0 patients). Les structures chimiques de ces 2 molécules étant très proche, le choix de tester l'une ou l'autre des molécules ne peut s'appuyer sur une différence de risque de réactivité croisée. La voie IV de la Pénicilline G permet néanmoins la réalisation d'IDR permettant d'augmenter la sensibilité des tests cutanés. La Pénicilline V présente quant à elle l'avantage du moindre coût (23,70€ le flacon de Pénicilline G contre 3,81€ les 12 comprimés de Pénicilline V).

Concernant les céphalosporines, on note une exploration plus fréquente à Nantes : 40 patients testés pour la Ceftriaxone (27%), 48 pour le Cefuroxime (32%) et 12 pour la Cefpodoxime (8,1%) qu'à Angers : 10 pour la Ceftriaxone (6,7%), 7 pour le Cefuroxime (4,7%) et 3 pour la Cefpodoxime (2%).

On observe donc une nette différence du taux de positivité des patchs tests entre les 2 centres qui peut s'expliquer par une plus grande proportion de patients allergiques dans la population Nantaise et pourrait également s'expliquer par la lecture plus tardive réalisée à Nantes permettant d'augmenter la sensibilité de ces tests et d'autre part. La positivité des tests à 48h n'ayant pas été recueillie cet aspect n'a pas pu être évalué.

La stratégie diffère également au niveau des molécules testées puisqu'à Nantes les alternatives thérapeutiques sont plus fréquemment testées d'emblée permettant d'éviter la réalisation de nouveau tests cutanés en cas d'allergie prouvée par les tests cutanés ou le TPO. A Angers seuls

les molécules suspectes et les molécules avec un risque de réactivité croisée important sont testés permettant de limiter le nombre de patchs tests posés.

### Pricks tests

Concernant les pricks tests, il est intéressant de noter d'une part une différence nette dans la proportion de patients testés entre les centres : 89 patients (59%) en ont bénéficié à Angers contre 127 (85%) à Nantes. D'autre part, aucun prick test ne s'est révélé positif parmi l'ensemble des patients testés. Ce test ne semble ainsi pas pertinent pour ce type de patients.

Comme pour les patchs, il a également été mis en évidence une différence dans les molécules testées entre les 2 services. L'Amoxicilline était la molécule la plus testée, chez 72 patients à Angers (48%) et 120 à Nantes (81%). L'association Amoxicilline / Acide clavulanique a été testée chez 8 patients à Angers (5,3%) et 20 à Nantes (13%).

La pénicilline G était également plus souvent testée à Nantes (91 patients, 61%) qu'à Angers (13 patients, 8,7%) à l'inverse de la Pénicilline V testée à 20 reprises à Angers (13%) mais pas à Nantes.

Les Céphalosporines sont plus souvent testées à Nantes : Ceftriaxone 40% et Céfuroxime 37% qu'à Angers : Ceftriaxone 4% et Céfuroxime 1,3%.

### Intradermoréaction

L'IDR est réalisée de façon quasi systématique dans le bilan puisqu'un seul patient n'en a pas bénéficié, à Nantes et du fait d'un patch test positif réalisé en amont.

Il s'agit du test avec le taux de positivité le plus élevé : 3 tests positifs à Angers (2%), tous en retardé et 20 à Nantes (14%) dont 2 en immédiat et 18 en retardé avec une différence significative (pvalue <0,001).

On observe une différence méthodologique dans la réalisation de ces IDR : elles sont réalisées de façon différée par rapport aux patchs dans 65% des cas à Nantes contre 0,67% à Angers et la lecture est effectuée de façon générale plus tardivement à Nantes. En effet, à Angers la lecture s'est effectuée chez 87 patients (60%) à 48h, 36 patients à 72h (25%) et 17 patients (12%) à

96h contre à Nantes à 48h chez 74 patients (53%), à 72h chez 4 patients (2,9%) et à 96h et 61 patients (44%).

La molécule la plus souvent retrouvée dans les tests positifs est l'Amoxicilline : 2 patients à Angers et 17 à Nantes. Les autres IDR positives étaient retrouvées pour l'Amoxicilline / Acide clavulanique (3 à Nantes, 0 à Angers), la Pénicilline G (3 à Nantes, 0 à Angers) et la Ceftriaxone (1 à Angers, 0 à Nantes).

On note également une différence dans la proportion de patients testés entre les 2 centres pour la Pénicilline G, 63% à Nantes contre 16% à Angers, la Ceftriaxone 48% à Nantes contre 7% à Angers et le Céfuroxime 43% à Nantes contre 4,7% à Angers.

De plus, sur les IDR positives, seules 2 ont été positives en lecture immédiate à 20mn (les 2 à Nantes).

L'IDR est donc le test le plus intéressant puisqu'il permet d'explorer à la fois les hypersensibilités immédiates et retardées contrairement aux pricks. Les IDR sont également plus rentables par rapport aux patchs tests pour les hypersensibilités retardées et ce avec une bonne sécurité puisqu'aucune réaction indésirable n'a été décrite suite à la réalisation de ces tests.

Les données concernant la méthodologie des tests cutanés recueillies dans les 2 centres confirme donc bien une plus grande simplicité dans le centre d'Angers avec en moyenne 2,02 consultations pour leur réalisation contre 2,29 à Nantes, avec des Pricks tests réalisés dans seulement 59% des cas contre 85%, une lecture des IDR effectuée majoritairement à 48h (60%) et dans 85% des cas dans les 72h contre une lecture effectuée à 96h dans 44% des cas à Nantes et une lecture des patchs tests effectuée également majoritairement à 48h (59%) contre une lecture quasi exclusivement à 96h à Nantes (96%).

Au cours de la période étudiée, le protocole en place et décrit dans la méthodologie au CHU de Nantes n'a donc pas été systématiquement appliqué avec selon les praticiens et le contexte clinique, des consultations parfois réduites au nombre de 2 à Nantes où les IDR et Patchs tests étaient posés le même jour (dans 35% des cas) avec une lecture à 48h et une lecture à 96h effectuée sur photos envoyées par le patient. Le recueil des modalités de lecture étaient initialement prévues dans le CRF mais cette donnée n'a pu être analysée car en pratique trop

rarement précisée dans le compte rendu. L'absence de suivi strict du protocole ne permet donc pas une comparaison optimale avec celui d'Angers.

On a également pu constater un nombre de molécule testée plus conséquent à Nantes où les tests cutanés pour la molécule suspecte sont généralement couplés à la réalisation de tests cutanés aux alternatives thérapeutiques d'emblée, afin en cas de positivité des tests cutanés ou du TPO, d'éviter de réitérer le protocole de tests cutanés. Le design de notre étude ne permet pas d'évaluer l'intérêt de cette pratique et notamment la balance entre le surcoût engendré et le temps supplémentaire dédié à ces tests versus le nombre de consultation évitées en anticipant ces tests.

		Ville Angers (n = 150)	Ville Nantes (n = 149)	n	p	test
Nombre d'années entre réaction et réalisation des tests cutanés		11.0 [1.00; 34.0]	10.0 [1.00; 26.0]	24 2	0.22	Mann-Whitney
Pricks tests	Réalisé	89 (59%)	127 (85%)	21 6	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Positif	0 (0%)	0 (0%)	0	<b>1</b>	Chi2
Molécules testées en prick test	Amoxicilline	72 (48%)	120 (81%)	19 2	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Augmentin	8 (5.3%)	20 (13%)	27 1	<b>0.016</b>	Chi2
	Pénicilline G	13 (8.7%)	91 (61%)	10 4	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Oracilline	20 (13%)	0 (0%)	20	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Ceftriaxone	6 (4%)	59 (40%)	65	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Céfuroxime	2 (1.3%)	53 (36%)	55	<b>&lt;0.001</b>	Fisher
	Céfazoline	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4	<b>1</b>	Fisher
	Cefpodoxime	3 (2%)	0 (0%)	3	0.25	Fisher
	Cefixime	4 (2.7%)	1 (0.67%)	5	0.37	Fisher
	Pipéracilline / Tazobactam	1 (0.67%)	1 (0.67%)	2	<b>1</b>	Fisher
IDR	Imipénème	0 (0%)	2 (1.3%)	2	0.25	Fisher
	Réalisée	150 (100%)	148 (99%)	29 8	0.5	Fisher
IDR réalisées le même jour que les patchs tests	Positivité	3 (2%)	20 (14%)	23	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Oui	149 (99%)	52 (35%)	20 1	<b>&lt;0.001</b>	Chi2

	Non	1 (0.67%)	96 (65%)	97	-	-	
	Amoxicilline	130 (87%)	135 (90,6%)	265	<b>&lt;0.01</b>	Fisher	
	Dont positif	2 (1.3%)	17 (11,3%)	19	-	-	
	Augmentin	18 (12%)	26 (83%)	44	0.22	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	3 (2%)	3	-	-	
	Pénicilline G	24 (16%)	95 (63%)	179	<b>&lt;0.001</b>	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	3 (2%)	3	-	-	
	Ceftriaxone	10 (7%)	71 (48%)	218	<b>&lt;0.001</b>	Fisher	
	Dont positif	1 (0.67%)	0 (0%)	1	-	-	
	Céfuroxime	7 (4.7%)	64 (43%)	71	<b>&lt;0.001</b>	Chi2	
	Dont positif	0 (0%)	0 (0%)	0	-	-	
	Céfazoline	4 (2.7%)	3 (2%)	7	1	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	0 (0%)	0	-	-	
Molécules testées en IDR	Cefpodoxime	1 (0.67%)	0 (0%)	1	1	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	0 (0%)	0	-	-	
	Cefixime	0 (0%)	1 (0.67%)	1	0.5	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	0 (0%)	0	-	-	
	Ceftazidime	2 (1.3%)	1 (0.67%)	3	1	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	0 (0%)	0	-	-	
	Pipéracilline / Tazobactam	1 (0.67%)	1 (0.67%)	2	1	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	0 (0%)	0	-	-	
	Imipénème	0 (0%)	2 (1.3%)	2	0.25	Fisher	
	Dont positif	0 (0%)	0 (0%)	0	-	-	
	Positivité d'au moins un patch test		2 (1.3%)	12 (8.2%)	14	<b>&lt;0.01</b>	Chi2
	Amoxicilline	Négatif	129 (86%)	129 (87%)	258	<b>&lt;0.001</b>	Fisher
	Non fait	20 (13%)	10 (6.7%)	30	-	-	
	+	0 (0%)	9 (6%)	9	-	-	
	++	0 (0%)	1 (0.67%)	1	-	-	
	+++	1 (0.67%)	0 (0%)	1	-	-	
Acide clavulanique	Non fait	149 (99%)	122 (82%)	271	<b>&lt;0.001</b>	Fisher	

	Négatif	1 (0.67%)	26 (17%)	27	-	-
	+	0 (0%)	1 (0.67%)	1	-	-
Amoxicilline/Acide Clavulanique	Non fait	132 (88%)	149 (100%)	281	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Négatif	18 (12%)	0 (0%)	18	-	-
Pénicilline G	Non fait	127 (85%)	96 (64%)	223	<b>&lt;0.001</b>	Fisher
	Négatif	23 (15%)	52 (35%)	75	-	-
	+	0 (0%)	1 (0.67%)	1	-	-
Oracilline	Non fait	131 (87%)	149 (100%)	280	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Négatif	19 (13%)	0 (0%)	19	-	-
Ceftriaxone	Non fait	139 (93%)	109 (73%)	248	<b>&lt;0.001</b>	Fisher
	Négatif	10 (6.7%)	40 (27%)	50	-	-
	+	1 (0.67%)	0 (0%)	1	-	-
Céfuroxime	Non fait	143 (95%)	101 (68%)	244	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	Négatif	7 (4.7%)	48 (32%)	55	-	-
Céfazoline	Non fait	146 (97%)	145 (97%)	291	1	Fisher
	Négatif	4 (2.7%)	4 (2.7%)	8	-	-
Cefpodoxime	Non fait	147 (98%)	137 (92%)	284	<b>0.016</b>	Chi2
	Négatif	3 (2%)	12 (8.1%)	15	-	-
Cefixime	Non fait	146 (97%)	142 (95%)	288	0.35	Chi2
	Négatif	4 (2.7%)	7 (4.7%)	11	-	-
Ceftazidime	Non fait	148 (99%)	148 (99%)	296	1	Fisher
	Négatif	2 (1.3%)	1 (0.67%)	3	-	-
Cefotaxime	Non fait	148 (99%)	142 (95%)	290	0.1	Fisher
	Négatif	2 (1.3%)	7 (4.7%)	9	-	-
Pipéracilline / Tazobactam	Non fait	149 (99%)	148 (99%)	297	1	Fisher
	Négatif	1 (0.67%)	1 (0.67%)	2	-	-
Imipénème	Non fait	150 (100%)	144 (97%)	294	<b>0.03</b>	Fisher

Négatif	0 (0%)	5 (3.4%)	5	-	-
---------	--------	----------	---	---	---

Tableau 2 : Résultats des tests cutanés dans les deux centres

#### 4. Test de réintroduction

L'analyse des données permet de mettre en évidence une différence de modalités dans la réalisation du TPO selon les centres. La dose totale administrée est la même quel que soit la molécule entre les centres et correspond à une dose standard de l'antibiotique ; néanmoins le nombre de doses données diffère. A Angers, les patients ont reçu dans 41% des cas 1 seule dose, 2 doses dans 49% des cas et 3 doses dans 9,3% des cas. A Nantes seuls 1,3% des patients n'ont reçu qu'une seule dose, 86% en ont reçu 2, 11% 3 doses et 2% 4 doses.

Le protocole prévoit également à Angers une réintroduction supplémentaire à domicile aux 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> jour dans 79% des cas.

A Nantes, le recours au test de réintroduction d'une alternative thérapeutique était significativement plus fréquent 16% contre 2,7% à Angers, du fait du nombre de tests cutanés positifs plus important.

Cependant, malgré les disparités mises en évidence dans la réalisation des tests cutanés et du test de réintroduction, il est intéressant de constater qu'il n'est pas mis en évidence de différence significative dans le nombre de réaction au cours du TPO selon les centres : 9 à Angers (6%) contre 7 à Nantes (4,7%). Toutes les réactions ont été observées après la prise d'une Pénicilline et chez des patients ayant eu des tests cutanés négatifs au préalable.

Concernant les réactions, 1 seule réaction immédiate a été observée, à Nantes, de grade III selon la classification de Ring Messmer, avec une hypotension artérielle et des vomissements. Le patient a reçu un remplissage et a nécessité une hospitalisation de 24h. Il était rapporté initialement une éruption cutanée des membres inférieurs associée à un prurit et une sensation de brûlure. L'analyse rétrospective de la réaction initiale n'a pas permis de mettre clairement en évidence d'élément sémiologique orientant sur le caractère anaphylactique de la réaction. On note cependant un délai rapporté quasi immédiat après la prise du traitement qui aurait pu alerter.

Les autres réactions survenues dans le service nantais sont apparues au-delà de 6h après la dernière prise du médicament : 5 patients ont présenté une réaction 6 à 24h après le TPO et 1 patient entre 1 et 3 jours après le TPO. Parmi ces réactions retardées, 1 patient a présenté des

critères de toxidermie grave avec une éruption érythémateuse et pustuleuse inguinale sans anomalie biologique ni autre signe clinique. Les symptômes ont régressé en quelques jours sous dermocorticoïdes et n'ont pas nécessité d'hospitalisation. Il avait initialement présenté un érythème de localisation identique sans critère de gravité ne permettant pas de prédire la sévérité de la réaction lors du TPO.

A Angers, 3 patients ont présenté une réaction dans les 3 jours suivant le TPO et 6 patients n'ont pas eu de réactions dans la semaine suivant le TPO mais ont présenté une réaction 1 à 3 jours après la réintroduction à domicile à J7 et J8.

La symptomatologie est très majoritairement cutanée 9 à Angers (100%) et 6 à Nantes (86%). On observe également une symptomatologie digestive à 2 reprises à Nantes (33%) et 1 fois à Angers (11%).

L'analyse descriptive des données des patients classés en fonction de la réaction ou non au TPO ne permet pas de mettre en évidence de caractéristiques de la réaction initiale pouvant être associé à une plus forte probabilité de réaction au cours du TPO.

L'analyse du nombre de réaction après le TPO, critère principal de cette étude, ne met pas en évidence de différence significative entre les 2 centres permettant ainsi de conclure que la méthodologie Angevine de réalisation des tests cutanés n'est pas associée à un plus grand nombre de réaction au TPO que la méthode de référence utilisée à Nantes. Néanmoins l'étude des caractéristiques de ces réactions est intéressante notamment sur le nombre de réaction après le TPO à domicile à Angers (6/9 soit 67%) réalisé 7 jours après le test de réintroduction si aucune réaction n'est survenue. Ces positivités sont observées en majoritairement chez des patients ayant présenté une réaction ancienne puisqu'à l'exception d'un patient dont la réaction avait eu lieu en 2020 les autres réactions dataient de plus de 10 ans. Cette réintroduction à domicile n'est pas réalisée à Nantes et on peut donc émettre l'hypothèse que certains patients aient présenté une fausse négativité au TPO. L'absence de données sur d'éventuelles nouvelles réactions chez des patients chez qui il avait été conclu à une absence d'allergie ne permet pas de conclure sur ce point.

L'étude comparative des TPO montre également une méthodologie simplifiée à Angers avec un nombre de dose significativement plus faible qu'à Nantes, 1,68 dose en moyenne contre 2,14, permettant de réduire la durée de ces tests sans augmenter la proportion de réaction grave,



puisque sur l'ensemble des TPO réalisés seuls 2, à Nantes, ont présenté une réaction sévère dont 1 anaphylaxie et 1 toxidermie.

		Ville Angers (n = 150)	Ville Nantes (n = 149)	n	p	test
Nombre de doses du TPO	1	62 (41%)	2 (1.3%)	64	<b>&lt;0.001</b>	Fisher
	2	74 (49%)	128 (86%)	202	-	-
	3	14 (9.3%)	16 (11%)	30	-	-
	4	0 (0%)	3 (2%)	3	-	-
Réaction au TPO		9 (6%)	7 (4.7%)	16	0.62	Chi2
TPO: molécule suspecte ou alternative?	suspecte	146 (97%)	125 (84%)	271	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
	alternative	4 (2.7%)	24 (16%)	28	-	-
TPO J7 J8		119 (79%)	0 (0%)	119	<b>&lt;0.001</b>	Chi2
Délai de réaction	Au cours du test	0 (0%)	1 (17%)	1	<b>&lt;0.01</b>	Fisher
	6-24h	0 (0%)	4 (67%)	4	-	-
	1-3 jours après le TPO	3 (33%)	1 (17%)	4	-	-
	1-3 jours après J7/J8	6 (67%)	0 (0%)	6	-	-
Signe d'anaphylaxie sévère		0 (0%)	1 (17%)	1	0.4	Fisher
Symptômes cutanés		9 (100%)	5 (83%)	14	0.4	Fisher
Symptômes digestifs		1 (11%)	2 (33%)	3	0.53	Fisher
Toxidermie avec critères de gravité		0 (0%)	1 (17%)	1	0.4	Fisher

Tableau 3 : Analyse descriptive des résultats des TPO selon le centre

## 5. Performances des tests cutanés

A Nantes, 21 patients ont eu au moins un test cutané positif dont 10 à la fois en Patch et en IDR, 10 seulement en IDR et 1 seulement en Patch (A noter que ce patient n'a pas bénéficié d'IDR pour la molécule suspecte devant la positivité du Patch test réalisé en amont).

La sensibilité des tests cutanés combinés est donc de 0,75 et de 0,39 pour les Patchs seuls et 0,74 pour les IDR seules.

La valeur prédictive négative des tests combinés est de 0,95 et de 0,88 pour les Patchs seuls et 0,95 pour les IDR seules.

	Non allergique	Allergique
Tests cutanés négatifs	121	7
Positivité d'au moins un test cutané	Non connu	21

Tableau 4 : Résultats des tests cutanés combinés à Nantes selon le statut d'allergie. Celui-ci était défini par la positivité d'un test cutané ou du TPO

	Non allergique	Allergique
Patchs tests -	121	17
Patch Test +	Non connu	11

Tableau 5 : Résultats des Patchs tests à Nantes selon le statut d'allergie

	Non allergique	Allergique
IDR -	121	7
IDR +	Non connu	20

Tableau 6 : Résultats des IDR à Nantes selon le statut d'allergie

A Angers, 3 patients ont eu un test cutané positif dont 2 à la fois en patch et en IDR et 1 seulement en IDR.

La sensibilité des tests cutanés combinés et des IDR seules est donc de 0,25 et celle des Patchs seuls est de 0,17.

La valeur prédictive négative des tests combinés et des IDR seules est de 0,94 et celle des Patchs seuls est de 0,93.

	Non allergique	Allergique
Tests cutanés négatifs	138	9
Positivité d'au moins un test cutané	Non connu	3

Tableau 7 : Résultats des tests cutanés combinés à Angers selon le statut d'allergie

	Non allergique	Allergique
Patchs tests -	138	12
Patch Test +	Non connu	2

Tableau 8 : Résultats des Patchs tests à Angers selon le statut d'allergie

	Non allergique	Allergique
IDR -	138	9
IDR +	Non connu	3

Tableau 9 : Résultats des IDR à Angers selon le statut d'allergie

L'absence de TPO réalisé chez les patients présentant une positivité rendent compliquée l'analyse de la performance des tests cutanés. Néanmoins, considérant l'absence de faux positifs, la sensibilité de ces tests estimée dans notre étude est relativement faible (77% à Nantes et seulement 25% à Angers) et lorsque ces tests sont pris individuellement, cette sensibilité s'effondre pour les Pricks tests (0%) et les Patchs tests (17% à Angers et 37% à Nantes). Ceci remet donc en question l'intérêt de la réalisation de ces tests dans la population étudiée, d'autant plus que parmi les patients avec un patch test positif, tous sauf 1 avaient également une IDR positive et ce patient en question n'avait pas bénéficié d'IDR devant la positivité première du patch. De plus, aucun effet indésirable en lien avec les IDR n'a été déclaré dans les dossiers des patients étudiés.

On observe donc une grande variabilité dans l'estimation de la sensibilité des tests cutanés entre les 2 services en lien avec un nombre de tests cutanés positifs très largement supérieur à Nantes (21 vs 3). La méthodologie de réalisation des tests cutanés et en particulier celle des IDR dont la performance est presque équivalente à celle des tests combinés, notamment en ce qui concerne le délai de lecture des IDR qui est plus retardé à Nantes permet d'augmenter légèrement la sensibilité de ces tests sans expliquer une différence si nette. L'autre hypothèse est celle d'un biais de recrutement entre les centres avec un plus grand nombre de patients adressé par des spécialistes dermatologues ou allergologues à Nantes et donc ayant présenté des réactions plus suspectes d'allergies qu'à Angers, comme en témoigne la plus grande proportion de patients allergiques (c'est-à-dire ayant eu un test cutané ou un TPO positif) dans la cohorte nantaise (28 contre 12 à Angers).

## 6. Population allergique

La population de patients allergiques était définie par la présence d'au moins un test cutané positif ou d'une positivité du TPO.

Il est intéressant de noter une proportion de patients allergiques significativement plus importante à Nantes (28 contre 12 à Angers, p-value <0,01).

Il n'a pas été observé de différence significative dans le sex ratio (p-value 0,083) même si on note tout de même un ratio plus équilibré dans le groupe de patients allergiques (78% de femmes chez les non allergiques contre 65% chez les allergiques).

Concernant l'âge au moment de la réaction, les réactions présentées dans l'enfance sont majoritairement de nature non allergique, la proportion de ces patients passant de 26% chez les non allergiques à 7,7% chez les allergiques. Les réactions de nature allergiques sont plutôt observées entre 13 et 35ans puis après 50ans.

En ce qui concerne les critères cliniques :

- Il n'a pas été observé de différence dans le délai entre le début du traitement et l'apparition de la réaction
- La durée de la réaction est quant à elle discriminante (p-value : 0,023) et est associée à un plus grand risque de réaction de nature allergique lorsqu'elle dure au moins 7 jours
- Concernant la molécule impliquée, il est intéressant de noter que sur 78 patients rapportant une allergie aux Pénicillines sans précision seuls 2 ont eu un diagnostic d'allergie (2,6%)
- Sur les symptômes cutanés, le diagnostic d'exanthème maculopapuleux était associé à un plus grand risque pour le patient d'être diagnostiqué allergique (12 patients sur 36 soit 33%, p-value <0,01). A l'inverse les patients rapportant un angio-cedème ou prurit seul semblaient être moins souvent allergiques (respectivement 1/21 soit 4,8% et 0/4 soit 0%) même si la significativité statistique n'a pas été établie.
- Concernant les patients rapportant une première réaction avec la molécule suspecte antérieure à celle amenant le bilan allergologique, 9 sur 28 (32,1%) ont été diagnostiqués allergiques (p-value 0,087)

- La desquamation finale n'était pas associée à un risque significativement plus important d'allergie. On observe néanmoins que 8,1% des patients allergiques présentaient ce critère contre 2,9% des non allergiques.

Ainsi, les patients présentant une durée de réaction d'au moins 7 jours ou un diagnostic d'exanthème maculo-papuleux sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe allergique. A l'inverse, une réaction dans l'enfance et l'absence de précision concernant la molécule exacte suspecte sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe des non-allergiques.

		Non allergiques	Allergiques	n	p	test
Ville	Angers	138 (53%)	12 (30%)	150	<b>&lt;0.01</b>	Chi2
	Nantes	121 (47%)	28 (70%)	149	-	-
Sexe	F	201 (78%)	26 (65%)	227	0.083	Chi2
	M	58 (22%)	14 (35%)	72	-	-
Age au moment de la réaction	0-12	61 (26%)	3 (7.7%)	64	<b>&lt;0.01</b>	Fisher
	13-18	17 (7.4%)	4 (10%)	21	-	-
	19-35	70 (30%)	9 (23%)	79	-	-
	36-50	32 (14%)	3 (7.7%)	35	-	-
	51-65	34 (15%)	12 (31%)	46	-	-
	>65	17 (7.4%)	8 (21%)	25	-	-
Délai entre la réaction et le début du traitement	>24h	125 (76%)	27 (77%)	152	0.79	Fisher
	6-24h	28 (17%)	7 (20%)	35	-	-
	1-6h	11 (6.7%)	1 (2.9%)	12	-	-
Durée de la réaction	<24h	25 (21%)	5 (17%)	30	<b>0.023</b>	Fisher
	24h-3j	41 (35%)	9 (30%)	50	-	-
	4-6j	35 (30%)	4 (13%)	39	-	-
	7-14jours	9 (7.7%)	7 (23%)	16	-	-
	>14j	7 (6%)	5 (17%)	12	-	-
Contexte infectieux		132 (84%)	28 (80%)	160	0.56	Chi2
Molécule impliquée	Amoxicilline	110 (43%)	24 (60%)	134	<b>&lt;0.01</b>	Fisher
	Pénicilline sans précision	76 (30%)	2 (5%)	78	-	-
	Augmentin	41 (16%)	10 (25%)	51	-	-
	Ceftriaxone	13 (5.1%)	2 (5%)	15	-	-
	Autre céphalosporine	8 (3.1%)	1 (2.5%)	9	-	-
	Céfuroxime	7 (2.7%)	0 (0%)	7	-	-
	Céfazoline	1 (0.39%)	0 (0%)	1	-	-
	Imipénème	0 (0%)	1 (2.5%)	1	-	-

Réaction antérieure	19 (50%)	9 (82%)	28	0.087	Fisher
Symptômes cutanés	222 (97%)	39 (98%)	261	1	Fisher
Rash	108 (52%)	15 (38%)	123	0.13	Chi2
Urticaire	52 (25%)	11 (28%)	63	0.66	Chi2
Exanthème maculo-papuleux	24 (11%)	12 (31%)	36	<b>&lt;0.01</b>	Chi2
Angio-Œdème	20 (9.6%)	1 (2.6%)	21	0.21	Fisher
Prurit seul	4 (1.9%)	0 (0%)	4	1	Fisher
Desquamation finale	6 (2.9%)	3 (8.1%)	9	0.14	Fisher
Symptômes digestifs	7 (3.1%)	1 (2.5%)	8	1	Fisher
Symptômes respiratoires	11 (4.9%)	2 (5%)	13	1	Fisher
Symptômes ORL	2 (0.88%)	0 (0%)	2	1	Fisher

*Tableau 10 : analyse descriptive des caractéristiques des patients allergiques vs non allergiques*

## Discussion

L'étude de 299 patients ayant présenté une réaction non sévère et non immédiate après consommation d'une bêtalactamine a permis de montrer que le protocole d'Angers, plus simple, n'était pas associé à un plus grand nombre de réaction au TPO. Le taux de positivité des IDR chez ces patients en lecture immédiate et retardée était presque équivalent à celle de l'ensemble des tests combinés (20/21 à Nantes et 3/3 à Angers). Ce qui amène à questionner l'apport des patchs tests et des pricks tests sur le diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines.

### Performance des tests cutanés

Il existe peu de données dans la littérature sur performance des tests cutanés à la suite de réactions retardées non sévères.

Gonçalo et al. ont réalisé une revue de la littérature sur le nombre patient ayant présenté une positivité en patch test selon le type de réaction initialement présentée, montrant une grande variabilité en fonction des études : 10,3% à 59% pour l'EMP, 53% à 71% en cas d'érythrodermie, 50% pour la PEAG, 28,6% à 87% pour l'érythème pigmenté fixe. (31)

L'étude de Romano et al. (25) portant sur 259 patients ayant présenté une réaction retardée à une pénicilline et chez qui les tests cutanés étaient systématiquement réalisés en prick test, ainsi qu'en IDR et en patch test en lecture à 48 et 72h retrouvait une positivité chez 102 patients en retardé et 3 en immédiat. Parmi les patients ayant eu des tests cutanés négatifs, 117 ont bénéficié d'un TPO en 3 doses séparées d'1 semaine et seulement 3 ont présenté une réaction (2,6%).

Lammintausta et al. ont réalisé des pricks tests et des patchs tests sur une cohorte de 947 patients qui ont présenté une éruption cutanée sous traitement médicamenteux (toutes classes thérapeutiques confondues). Le taux de positivité des patchs tests était de 2,6% pour la Phenoxyethylpenicilline (8/298), 3,9% pour la Bezylopenicilline (6/152), 4% pour l'Amoxicilline (10/247), 13,8% pour le Céfuroxime (4/29 patients) et 40% pour la Ceftriaxone (4/10). Parmi les patients ayant eu des tests cutanés négatifs, 153 ont bénéficié d'un test de réintroduction pour une Bêtalactamine et 2,6% (4/153) ont présenté une réaction. (32).

Ces 3 études portaient sur une population composée de l'ensemble des patients ayant présenté une réaction retardée suspecte d'allergie médicamenteuse. Elles retrouvaient un taux de faux négatifs aux tests cutanés inférieure à celle observée dans notre étude et donc une meilleure sensibilité de ces tests ce qui était attendu du fait de l'exclusion des patients ayant présenté une

réaction retardée sévère dans notre cohorte. Ces résultats sont néanmoins proches de ce qu'on a pu observer dans la cohorte Nantaise ce qui laisse suggérer une diminution de la sensibilité des tests cutanés avec la méthodologie angevine.

### Résultats des tests de réintroduction

Les études récentes réalisées sur une population dite à « bas risque » ont plutôt étudié la stratégie d'un TPO réalisé sans test cutané préalable. Confino-Cohen et al. (33) ont réalisé une étude sur une cohorte de 642 patients adressés pour un bilan allergologique dans les suites d'une réaction retardée à une Pénicilline et ayant bénéficié de tests cutanés en prick et en IDR avec lecture immédiate seule. Les patients ayant présenté un DRESS, une NET ou une PEAG étaient exclus et un TPO était réalisé en aveugle du résultat des tests cutanés chez la population restante (617 patients). 1,5% (4) des patients ont présenté une réaction immédiate, 4% (24) une réaction retardée dans les 24h suivant le TPO. Un TPO à domicile poursuivi sur 5 jours en cas de négativité du TPO initial a été réalisé chez 491 patients et 6,1% (30) ont présenté une réaction. Au total, 63 patients ont présenté une réaction à la réintroduction (10,2%).

L'étude de Chua et al. (34) portait sur 1225 patients hospitalisés pour lesquelles leur dossier rapportait une allergie ou un effet indésirable suite à une prise de Pénicillines. Les patients ayant présenté une réaction non évocatrice d'un mécanisme immunologique ou ayant reconsommé la molécule avec une bonne tolérance depuis la réaction était déclaré non allergiques d'emblée (161). Ceux ayant présenté une réaction inconnue il y a plus de 10ans, un rash dans l'enfance, une réaction localisée au site d'injection, un exanthème maculopapuleux il y a plus de 10ans étaient soumis à un TPO de la molécule suspecte. 97% de ces TPO étaient négatifs permettant d'enlever l'étiquette d'allergie chez 195 patients. Parmi les TPO positifs 3 l'étaient en immédiat et 3 en retardé.

Iamatteo et al. ont également étudié la faisabilité d'un TPO sans tests cutanés préalables sur une étude prospective avec une cohorte de 155 patients ayant présenté une réaction non grave à une pénicilline (immédiate ou retardée) et ayant bénéficié d'un TPO. 4 ont présenté une réaction (2,6%) dont 3 ont présenté un rash dans les 24h suivant le TPO et 1 patient une réaction immédiate à type de prurit résolutif sous antihistaminique. (35)

Tucket et al. ont également réalisé un TPO chez 328 marines ayant présenté une réaction non sévère avec une pénicilline, sans tests cutanés préalables. 5 patients (1,2%) ont présenté une réaction allergique de type immédiate avec des symptômes cutanés isolés. (36)



La proportion de patients allergiques (Test cutané ou TPO positif) dans notre étude est donc supérieure à ce qui a pu être observé dans littérature sur une population similaire, en particulier à Nantes (18,8% contre 8% à Angers), confortant l'hypothèse d'un probable biais de recrutement dans ce centre et pouvant expliquer également la survenue de 2 réactions sévères au TPO.

### Forces et limites du protocole

Les principales forces de cette étude reposent sur le caractère comparatif de l'analyse ainsi que la cohorte importante de 299 patients. De plus, il existe peu d'études portant sur les tests cutanés chez cette population de patient ayant présenté une réaction non sévère et non immédiate.

Cette étude comporte néanmoins plusieurs limites.

Premièrement, les données récoltées sont soumises à un biais de mémoire important des patients, d'autant plus important que la réaction est ancienne, avec de nombreuses données manquantes et selon la sensibilité et les représentations des patients, une extrapolation ou au contraire une minimisation de certains symptômes. Ces données sont également soumises à une part d'interprétation de la part de l'allergologue en charge du bilan. L'analyse des données concernant la réaction initiale des patients et la corrélation avec le résultat du bilan est compliqué

Deuxièmement, le caractère rétrospectif de l'analyse ne permettait pas une standardisation dans le recueil des données notamment sur les aspects cliniques de la réaction initiale où certaines données manquantes n'ont pu être évaluées sans que l'on puisse évaluer si c'était en lien avec un oubli du patient ou une donnée non recueillie par l'allergologue.

Troisièmement, malgré la comparabilité des 2 groupes sur les critères démographiques et de réaction initiale, on observe un nombre de patients allergiques nettement plus important à Nantes qu'à Angers. Cela étant probablement en lien avec un biais de recrutement entre les 2 services et ne permet pas une comparabilité optimale de la performance des tests diagnostiques.

### Perspectives scientifiques

Il serait donc intéressant, afin de valider les résultats de cette étude, de réaliser une nouvelle étude prospective sur une population de patient avec des critères d'inclusion similaires qui bénéficierait des méthodes diagnostiques des 2 centres avant la réalisation d'un TPO afin de permettre une comparabilité optimale. La réalisation d'un TPO à domicile chez l'ensemble de

ces patients en cas de négativité du TPO initiale permettrait également de mieux en apprécier l'impact dans la stratégie diagnostique. L'évaluation médico-économique de l'intérêt de tester ou non en premier lieu les alternatives thérapeutiques seraient également particulièrement intéressant dans l'optique d'optimisation des tests cutanés.

## **Conclusion**

La méthodologie diagnostique par tests cutanés utilisée à Angers, plus simple et économique, n'est pas associée à un plus grand nombre de réaction lors du TPO bien que l'étude de la performance des tests suggèrent tout de même une perte de sensibilité. La pertinence des pricks tests et des patchs tests chez ces patients ayant présenté une réaction non immédiate et non sévère est à remettre en question et la réalisation d'IDR seules semble suffisante bien que ces résultats nécessitent d'être confirmés.

Les patients ayant présenté une réaction dans l'enfance ou n'étant pas en mesure de préciser la molécule suspecte exacte ont une plus grande probabilité de négativité du bilan, à l'inverse de ceux ayant présenté un exanthème maculo-papuleux ou une réaction d'au moins 7 jours, chez qui l'allergie est plus souvent confirmée.

## **Bibliographie**

1. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med.* 4 janv 2001;344(1):30-7.
2. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 1 nov 2019;40(6):470-3.
3. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions ? new concepts. *Clin Exp Allergy.* juill 2007;37(7):989-99.
4. Thong BYH, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mars 2003;90(3):342-7.
5. Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* nov 2003;149(5):1018-22.
6. Hernandez-Salazar A, de Leon-Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. *Arch Med Res.* oct 2006;37(7):899-902.
7. Park CS, Kim TB, Kim SL, Kim JY, Yang KA, Bae YJ, et al. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2008;17(9):919-25.
8. Thong BYH, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy: Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2011;71(5):684-700.
9. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats préliminaires 2019 [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares.-resultats-preliminaire>
10. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc.* 1 nov 2014;35(6):489-94.
11. Branellec A, Thomas M, Fain O, Kettaneh A, Stirnemann J, Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *Rev Médecine Interne.* avr 2008;29(4):271-6.
12. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects. *Am J Med.* août 2009;122(8):778.e1-778.e7.
13. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients: Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Arch Intern Med.* 9 oct 2000;160(18):2819.
14. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* sept 2017;72(9):1288-96.
15. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic Allergy. *N Engl J Med.* 9 févr 2006;354(6):601-9.

16. Mohamed OE, Beck S, Huissoon A, Melchior C, Heslegrave J, Baretto R, et al. A Retrospective Critical Analysis and Risk Stratification of Penicillin Allergy Delabeling in a UK Specialist Regional Allergy Service. *J Allergy Clin Immunol Pract.* janv 2019;7(1):251-8.
17. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* janv 2018;6(1):72-81.e1.
18. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis.* 18 janv 2018;66(3):329-36.
19. 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.* 1 oct 2016;63(7):904-10.
20. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
21. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2011;66(2):398-407.
22. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ.* 27 juin 2018;k2400.
23. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2014;133(3):790-6.
24. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy.* juin 2020;75(6):1300-15.
25. 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;129(2):169-74.
26. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The Cost of Penicillin Allergy Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mai 2018;6(3):1019-1027.e2.
27. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens: Practical use of skin tests. *Allergy.* janv 2012;67(1):18-24.
28. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity: Skin tests for drug hypersensitivity. *Allergy.* janv 2002;57(1):45-51.
29. de Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A literature review. *Contact Dermatitis.* 2022;86(6):443-79.
30. La consommation d’antibiotiques en secteur de ville en France 2009-2019. Synthèse préliminaire des indicateurs disponibles sous Géodes [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019.-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes>

31. Gonçalo M, Bruynzeel DP. Patch Testing in Adverse Drug Reactions. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, éditeurs. Contact Dermatitis [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cité 3 oct 2022]. p. 475-91. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-03827-3\\_26](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-03827-3_26)
32. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. mai 2005;152(5):968-74.
33. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 mai 2017;5(3):669-75.
34. Chua KYL, Vogrin S, Bury S, Douglas A, Holmes NE, Tan N, et al. The Penicillin Allergy Delabeling Program: A Multicenter Whole-of-Hospital Health Services Intervention and Comparative Effectiveness Study. *Clin Infect Dis*. 1 août 2021;73(3):487-96.
35. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, Akbar N, Lee AY, Cohen HW, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. janv 2019;7(1):236-43.
36. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mai 2017;5(3):813-5.

## Annexe

### Annexe 1 : CRF

#### Question :

Chez les patients présentant une suspicion d'allergie à une bêtalactamine, à l'exception des réactions immédiates certaines (délai <1h) et retardées graves, la méthode diagnostique par tests cutanés d'Angers entraîne-t-elle significativement plus de réactions au décours de la réintroduction médicamenteuse que la méthode de Nantes ?

#### Critères d'inclusion :

- Patient majeur
- Antécédent de réaction au cours d'un traitement par une bêtalactamine ou au décours
- Tests cutanés réalisés par un allergologue habitué aux hypersensibilités médicamenteuses

#### Critères d'exclusion :

- Réaction immédiate certaine >1h
- Réaction retardée avec au moins un critère de gravité associé
- Absence de test de réintroduction réalisé

#### Interrogatoire Initial

- Nom :
- Prénom :
- Sexe : M / F
- Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Année de la réaction : \_\_\_\_
- Délai entre le début de traitement et l'apparition de la réaction : 1-6h  6h-24h  >24h  Ne sait plus
- Délai entre la réaction et la prise du dernier comprimé : <1h  >1h
- Bêtalactamine impliquée : .....
- Réaction dès la 1ere dose : Oui  Non
- Prise antérieure de l'antibiotique impliqué dans la réaction : Oui  Non  Ne sait pas   
Si Oui : réaction antérieure Oui  Non
- Contexte de polymédication imputable : Oui  Non
- Contexte infectieux au moment de la prise d'antibiotique : Oui  Non  Ne sait plus   
Si Oui, type de germe suspecté ou identifié : Bactérien  Viral  Non précisé   
Si contexte viral, primo infection EBV suspectée ou identifiée ? Oui  Non
- Symptômes :
  - Symptômes cutanés : Oui  Non   
Si Oui :
    - Erythème

- Urticaire
  - Angio-oedème
  - Prurit
  - Exanthème maculo-papuleux
  - Localisation : Mains  Pieds  Membres supérieurs  Membres inférieurs  Visage  Tronc  Cou
  - Surface cutanée atteinte : <10%  10-50 %  >50%  Non précisée
  - Desquamation finale Oui  Non  Ne sait plus
- Symptômes digestifs : Oui  Non 
    - Si Oui :
      - Douleurs abdominales
      - Nausées
      - Vomissements
      - Diarrhées
  - Symptômes respiratoires : Oui  Non 
    - Si Oui :
      - Dyspnée
      - Sifflement / Bronchospasme
      - Désaturation objectivée
  - Symptômes ORL : Oui  Non 
    - Si Oui :
      - Rhinite
      - Conjonctivite
- Durée des symptômes : < 24h  1-3 jours  4-6 jours  7-14 jours  >14 jours  Ne sait plus
  - Passage aux urgences : Oui  Non  Ne sait plus
  - Hospitalisation : Oui  Non  Ne sait plus
  - Traitement reçu : Oui  Non  Ne sait plus
- Si Oui :
- Traitement oral : Oui  Non
- Si Oui : Antihistaminique  Corticoïdes  Autre  Ne sait plus
- Dermocorticoïdes : Oui  Non
- Poursuite du traitement après la réaction : Oui  Non  Ne sait plus
- Si Oui :
- Durée de poursuite du traitement : \_\_ jours
  - Aggravation des symptômes : Oui  Non  Ne sait plus

#### Tests cutanés

- Date du 1er test : \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Nombre de consultation(s) effectuée(s) pour les tests : .....
- Pose de patchs tests : Oui  Non 
  - Si Oui :
    - Positivité d'au moins 1 patch : Oui  Non
    - Lecture des patchs à : 48h  72h  96h
    - Positivité d'au moins un test : Oui  Non
- Amoxicilline : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Augmentin : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Acide clavulanique : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Oracilline : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Pénicilline G : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Ceftriaxone : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Céfuroxime : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Cefpodoxime : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Cefotaxime : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Cefixime : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Imipénème : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Ceftazidime : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Pipéracilline / Tazobactam : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Céfazoline : Négatif  +  ++  +++  Non effectué 
  - Type de Patch : Batterie Destaing  30% dans l'eau  30% dans la vaseline
- Pricks tests : Oui  Non



Si Oui :

- Pricks tests réalisée(s) le même jour que les patchs tests : Oui  Non
- Positivité d'au moins un prick test : Oui  Non
  
- Amoxicilline : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Augmentin : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Oracilline : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Pénicilline G : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Ceftriaxone : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Céfuroxime : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Cefpodoxime Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Imipénème : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Cefixime : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Ceftazidime : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Pipéracilline / Tazobactam : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- Céfazoline : Positif  Négatif  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml

- Intradermo réaction : Oui  Non

Si Oui :

- IDR réalisée(s) le même jour que les patchs tests : Oui  Non
- Lecture des tests par l'allergologue : Présentiel  Sur photos envoyées par le patient  Sur photo envoyée par le patient  Via médecin non allergologue  Sur déclaration du patient  Non précisé
- Lecture des IDR à : 48h  72h  96h  >96h  Non précisé
- Positivité d'au moins un test : Oui  Non
  
- Amoxicilline : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml

- o Augmentin : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Oracilline : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Pénicilline G : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Ceftriaxone : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Céfuroxime : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Cefpodoxime : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Imipénème : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Cefotaxime : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Cefixime : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Ceftazidime : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Pipéracilline / Tazobactam : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml
- o Céfazoline : Négatif  Positif à 20mn  Positif à 48h  Positif à 96h  Non effectué   
Concentration maximale utilisée : \_\_ mg/ml

#### **Test de réintroduction**

- Molécule réintroduite : Suspecte  Alternative
- TPO J7/J8 : Oui  Non
- Nombre de dose(s) reçue(s) : 1  2  3
- Réaction : Oui  Non   
Si Oui :
- Délai de réaction :  
 Au cours du test

Après le TPO :  <24h après le test  1-3 jours  4-7 jours

Après la réintroduction à domicile :  <24h après le test  1-3 jours  4-7 jours

- Traitement reçu : Oui  Non

Si Oui :

- Antihistaminique
- Corticoïdes systémiques
- Remplissage
- Adrénaline
- Dermocorticoïdes

- Symptômes

- Signe d'anaphylaxie sévère : Oui  Non

Si Oui :

- Malaise
- Perte de connaissance
- Hypotension artérielle
- Oedème laryngé
- Dysphonie / Dysphagie
- Prurit palmaire / plantaire
- Douleurs abdominales intenses
- Asphyxie / Désaturation objectivée

- Symptômes cutanés : Oui  Non

Si Oui :

- Erythème
- Urticaire
- Angio-oedème
- Prurit
- Exanthème maculo-papuleux
- Localisation : Mains  Pieds  Membres supérieurs  Membres inférieurs
- Visage  Tronc  Cou
- Surface cutanée atteinte : <10%  10-50 %  >50%  Inconnue
- Desquamation finale Oui  Non
- Toxidermie avec critères de gravité : Oui  Non

Si Oui :

- Bulle
- Décollement cutané

- Desquamation finale
- Atteinte muqueuse
- Altération de l'état général
- Fièvre
- Adénopathies
- Atteinte viscérale
- Eosinophilie > 1 G/l

- o Symptômes digestifs : Oui  Non

Si Oui :

- Nausées
- Vomissements
- Diarrhées
- Douleurs abdominales

- o Symptômes respiratoires : Oui  Non

■ Si Oui :

- Dyspnée
- Sifflements / Bronchospasme

- o Symptômes ORL : Oui  Non


■ Si Oui :

- Rhinite
- Conjonctivite

Annexe 2 : Allergènes Médicamenteux commercialisés en patch test par le laboratoire Destaing (2019)

N	SUBSTANCE	Concentration
1	Penicillin G, Potassium salt	10% in Pet
2	Amoxicillin trihydrate	10% in Pet
3	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10% in Pet
4	Cefotaxim sodium salt	10% in Pet
5	Doxicyclin monohydrate	10% in Pet
6	Minocyclin hydrochloride	10% in Pet
7	Erythromycin base	10% in Pet
8	Spiramycin base	10% in Pet
9	Clarithromycin	10% in Pet
10	Pristinamycin	10% in Pet
11	Cotrimoxazole	10% in Pet
12	Norfloxacin	10% in Pet
13	Ciprofloxacin hydrochloride	10% in Pet
14	Carbamazépine	1% in Pet
15	Hydantoïn	10% in Pet
16	Diltiazem hydrochloride	10% in Pet
17	Captopril	5% in Pet
18	Aetylsalicylic acid	10% in Pet
19	Diclofénac sodium salt	1% in Pet
20	Ketoprofene	1% in Pet
21	Piroxicam	1% in Pet
22	Acetaminophen	10% in Pet
23	Acyclovir	10% in Pet
24	Hydroxyzine hydrochloride	1% in Pet
25	Hydrochlorothiazide	10% in Pet
26	Clindamycine	10% in Pet
27	Cefradine	10% in Pet
28	Cefalexin	10% in Pet
29	Ibuprofène	10% in Pet
30	Lamotrigine	10% in pet
31	Cefuroxime	10% in pet
32	Cefixime	10% in pet
33	Imipénème monohydrate	10% in pet
34	Cefpodoxime	10% in pet
35	Potassium clavulanate	10% in pet
36	Vancomycin hydrochloride	10% in pet

## Annexe 3 : Protocole de test de provocation orale à Nantes (exemple pris avec l'Amoxicilline)



**Test réaliste - AMOXICILLINE - PER OS (protocole rapide)**

**PREALABLE :**

- Rappeler la réaction initiale :
- S'assurer de la négativité des tests cutanés à l'amoxicilline réalisés au préalable
- S'assurer du consentement éclairé du patient et de sa traçabilité dans le dossier
- S'assurer de l'absence de contre-indication au test : pas de prise de  $\beta$ -bloquant, d'anti-histaminique, de corticoïde systémique, état stable, absence de grossesse chez la femme.
- Chariot d'urgence à jour et à disposition
- **Patient à perfuser pour le test**  Oui  Non
- **Spirométrie avant et après le test**  Oui  Non

**REALISATION DU TEST :**

- Après contrôle clinique, avec prise TA et pouls, administration de doses progressives d'Amoxicilline, toutes les 30 minutes
- En cas de réaction, ne plus administrer d'Amoxicilline et avertir d'urgence le médecin responsable. Pour les 1ers soins d'urgence au patient selon le type de réaction, se référer à la fiche infirmière du service " Conduite à tenir devant une réaction allergique lors d'un test "

HEURE	DOSE (mg)	POULS	TA	Remarques
<input style="width: 40px;" type="text"/>	Placebo	<input style="width: 40px;" type="text"/> bpm	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>
<input style="width: 40px;" type="text"/>	100 mg	<input style="width: 40px;" type="text"/> bpm	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>
<input style="width: 40px;" type="text"/>	900 mg	<input style="width: 40px;" type="text"/> bpm	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 90%; height: 20px;" type="text"/>

**Surveillance 2 heures après la dernière dose**

**CONCLUSION EN FIN DE TEST :**

Segoe UI  9 🌐 ✂ 📄 🖨 **B U I S** 📄 📄 📄

Protocole réalisé en accord avec les Dr PIPET et WESSEL, février 2010, Service de Pneumo-Allergologie du CHU de Nantes  
 Modifié par les Dr Colas, Dr Beaugendre, Dr Masbernard, Dr Sarre, Dr Debons, Dr Bernier Janvier 2019

## Annexe 4 : Protocole de test de provocation orale à Angers



<b>Test de Provocation</b>	Service de Pneumologie - Oncologie Thoracique - Allergologie	<i>Etiquette patient</i>
FO-1773 - Version1 Doc. lié en amont : PR-0498	01/08/2019	
	Page 1 sur 1	

Poids :                      Taille :                      DEP théorique :

Date prescription	Date réalisation	Médecin prescripteur	Senior chargé surveillance	Interne	IDE
Information donnée ? Oui / Non	Consentement signé ? Oui / Non	signature	signature	signature	signature

**Allergène : Amoxicilline**

si Aliment     Cru     Cuit (préciser cuisson)

Fourni par :                      Commandé le :                      par :                      préparé par :

**Mode d'administration :**

**Orale**

IV

Autre (préciser) :

Ouvert     Simple aveugle

Double aveugle à    min/heure intervalle

**Placebo :**

A réaliser avant :     VVP

Tests cutanés

Bilan sanguin :

Spirométrie= Autre (préciser) :

A réaliser après :

Tests cutanés

Bilan sanguin

Spirométrie     Autre (préciser) :

**Progression Doses :**

T (min)	T0	T 30mn										
Unité	mg / g /ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U	mg/g/ml/U
Produit A	300 mg	700 mg										
Produit B												

U : Unité

**si Placebo**    Intervalle de surveillance entre les 2 produits :    min/heure/j

Derniers Résultats pour l'allergène testé

IgE spécifiques (kU/l) :

Prick-test et/ ou IDR /patch (allergène réintroduit)(mm) :

Date :

Date :

## Annexe 5 : Protocole de réintroduction à domicile à J7 et J8 du TPO initial (Angers)



### SERVICE DE PNEUMOLOGIE - ALLERGOLOGIE

Chef de service : Pr Frédéric GAGNADOUX  
Chef d'Unité d'Allergologie : Dr Martine MORISSET  
Secrétariat : 02 41 35 35 51 - Fax : 02 41 35 41 24 - e.mail : [allergologie@chu-angers.fr](mailto:allergologie@chu-angers.fr)

#### TEST DE REINTRODUCTION A DOMICILE

Concernant : Madame \_\_\_\_\_ (née le xx/xx/xxxx)

> NOM DU MEDICAMENT et FORME GALENIQUE : AMOXICILLINE 1g

> DATE DE LA REINTRODUCTION : 05/10/2022

> SCHEMA DE LA SUITE DE LA REINTRODUCTION.

**Attention : Ce protocole n'est à réaliser qu'en l'absence de réaction après la première réintroduction.**

JOUR 7 : 12/10/2022

Dose par prise	Matin	Midi	Soir
	1g		1g

JOUR 8 : 13/10/2022

Dose par prise	Matin	Midi	Soir
	1g	1g	1g

#### PUIS ARRÊT du TRAITEMENT

> EN CAS DE REACTION TARDIVE:

INTERROMPRE la poursuite du schéma de réintroduction

APPELER Le médecin traitant ou le médecin de garde pour faire constater médicalement

PRENDRE EN PHOTOS (si éruption)

Et transmettre par courrier ou par mail les observations éventuelles au Docteur *Chloe ANDRE* Unité d'Allergologie, 4 rue Larrey - CHU, 49933 ANGERS cedex 9.

Email: [allergologie@chu-angers.fr](mailto:allergologie@chu-angers.fr)

> A PARTIR DU 15/10/2022: que le test de réintroduction soit positif ou négatif, TELEPHONER le résultat dans le service au N°02.41.35.34.52 ou envoyer un mail à [allergologie@chu-angers.fr](mailto:allergologie@chu-angers.fr)

Remis le 05/10/2022 par le Docteur \_\_\_\_\_

CHU Angers  
4, rue Larrey  
49933 ANGERS cedex 9  
[www.chu-angers.fr](http://www.chu-angers.fr)



POLE HIPPOCRATE  
Pr. Norbert IFRAH - Chef de pôle

Page 1/1

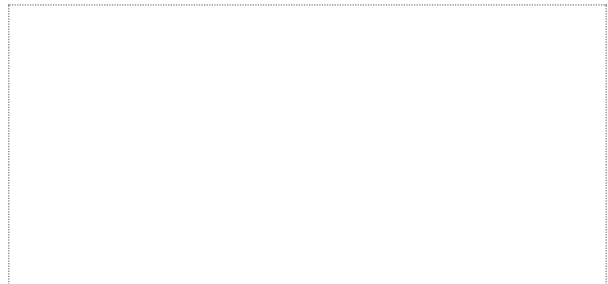


**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)



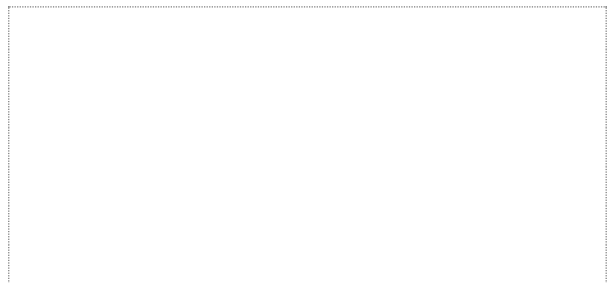
Titre Prénom NOM

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BAUTHAMY

PRENOM : Baptiste

**Titre de Thèse :**

Analyse comparée des stratégies diagnostiques des hypersensibilités non graves aux bêtalactamines entre les services d'allergologie de Nantes et d'Angers

---

**RESUME (10 lignes)**

L'allergie aux bêtalactamines est fréquemment rapportée en population générale et associée à un risque d'effet indésirable et d'échec thérapeutique plus important chez les patients concernés. Or lorsque le bilan allergologique est réalisé cette allergie n'est confirmée que chez une minorité de patient, confirmant l'intérêt du bilan. Cette étude rétrospective multicentrique visant à comparer les méthodologies diagnostiques par tests cutanés de 2 centres d'Allergologie, Angers et Nantes, est en faveur d'une simplification du bilan chez les patients ayant présenté une réaction non immédiate et non sévère. Une étude prospective de comparaison des protocoles sur une même population permettrait de confirmer ces résultats.

---

**MOTS-CLES**

Allergie aux Bêtalactamines, tests cutanés, pricks tests, intradermoréaction, patch test, test de réintroduction, réactions non sévères