

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2020

N°

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Nicolas GUERZIDER

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2020

**ETUDE DE LA VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE DES TESTS CUTANES
IMMEDIATS AUX DEUX CEPHALOSPORINES ZINNAT ET ROCEPHINE CHEZ
DES PATIENTS AYANT UNE ALLERGIE IMMEDIATE IGE MEDIEE PROUVEE
AUX PENICILLINES**

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel MONTASSIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Luc COLAS

REMERCIEMENTS :

Je souhaite remercier en premier lieu le Professeur Antoine Magnan pour avoir été le premier à me présenter la formation nantaise d'allergologie et pour m'avoir ensuite permis de découvrir et d'exercer cette discipline passionnante.

Un grand merci à mon directeur de thèse le Docteur Luc Colas. Tout d'abord, pour ce sujet de thèse s'étant révélé très pertinent pour ma pratique clinique. Mais aussi et peut être surtout pour son précieux suivi de mon cursus d'interne m'ayant notamment permis d'effectuer les stages indispensables à ma maquette de DESC. Sans lui je n'aurais peut-être pas pu espérer devenir allergologue et ça je ne l'oublierai jamais.

Je remercie de même le Professeur David Boutoille et le Professeur Emmanuel Montassier pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de composer mon jury de thèse.

Un remerciement également pour l'ensemble de l'équipe médicale et para médicale du service d'allergologie. Les six mois passés à leurs côtés n'ont fait que confirmer mon envie de poursuivre dans ce domaine et c'est avec grand plaisir que je reviens y effectuer mon assistantat.

Sur un plan plus personnel, j'adresse de même une pensée chaleureuse à ma famille et mes proches :

Tout d'abord pour mes parents et mon frère. De la P1 à cette thèse, une bonne partie du chemin a été parcourue à vos côtés et je ne peux que vous remercier de votre perpétuelle bienveillance à mon égard.

Une pensée également pour mes quatre grands parents. Le stéthoscope offert en début de P2 continue toujours de me suivre chaleureusement dans mes péripéties hospitalières.

J'embrasse également ma marraine, mon parrain, mes cousines, mes cousins, mes tantes et mes oncles ainsi que le reste de la famille proche que j'aurais pu oublier de nommer.

Je ne peux oublier de faire un clin d'œil à ma chère bande du « Fise » du lycée mais aussi bien évidemment aux inaliénables amitiés et inoubliables rencontres ayant marqué à vie ces années d'études.

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION.....	5
MATERIELS ET METHODES.....	14
1) Population de patients étudiée.....	14
2) Méthodologie des tests cutanés immédiats et des tests de provocation.....	16
3) Analyses statistiques.....	18
RESULTAT.....	19
1) Aspects démographiques.....	19
2) Caractéristiques des tests cutanés aux pénicillines.....	21
3) Valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines.....	22
DISCUSSION.....	24
CONCLUSION.....	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36
ANNEXE.....	40

ABREVIATIONS :

C1G : Céphalosporine de première génération

EAACI : European academy of allergology and clinical immunology

ENDA : European network for drug allergy

IDR : Intradermoréaction

IgE : Immunoglobuline de type E

IV : Intraveineux

MDM : Minor determinant mixture

PPL : Penicilloyl-polylysine

PT : Prick test

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

TC : Test cutané

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Introduction

La classe des bêta-lactamines est la classe médicamenteuse la plus fréquemment en cause dans les réactions d'anaphylaxie aux antibiotiques (1–4).

Bien qu'il ne soit pas universellement reconnu de définition précise à ce terme d'anaphylaxie, certains critères de définition sont cependant admis.

L'anaphylaxie se définit donc comme une réaction d'hypersensibilité immédiate avec une atteinte systémique consécutive à l'exposition connue ou non à un allergène ou un pseudo-allergène. Le délai de survenue de l'anaphylaxie varie de quelques minutes à maximum 6 heures suivant l'exposition au facteur causal.

L'atteinte systémique de ce syndrome clinique est de gravité variable car l'anaphylaxie associe à des degrés divers une atteinte cutanéomuqueuse (urticatoire, angio-œdème), digestive (douleur abdominale, nausée, vomissement et diarrhée), respiratoire (dyspnée et bronchospasme), ORL (rhinite, angio-œdème laryngé et/ou pharyngé), ophtalmologique (conjonctivite) et hémodynamique (hypovolémie, tachycardie, collapsus, arrêt cardio-respiratoire). Le choc anaphylactique représente la forme la plus grave de l'anaphylaxie car il engage le pronostic vital du fait de l'atteinte cardio-respiratoire (5).

L'anaphylaxie consécutive à une prise médicamenteuse peut être médiée par des immunoglobulines de type E (IgE). Une hypersensibilité immédiate IgE médiée aux bêta-lactamines peut donc entraîner une atteinte strictement limitée à la sphère cutanéomuqueuse allant jusqu'au choc anaphylactique.

Les bêta-lactamines se divisent en 4 principales familles :

- Les Pénicillines
- Les Céphalosporines
- Les Carbapénèmes
- Les Monobactams

Les pénicillines (par exemple, l'Amoxicilline) et les céphalosporines sont les deux familles des bêta-lactamines les plus fréquemment en cause dans les réactions d'anaphylaxie imputables à cette classe médicamenteuse (1–3). Ces pénicillines et céphalosporines peuvent

par conséquent être responsables de réactions allergiques immédiates pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Cependant, de nombreuses personnes sont considérées allergiques à tort à des antibiotiques appartenant aux bêta-lactamines (6–11). Les conséquences de cette mauvaise caractérisation sont non négligeables.

En comparaison avec un groupe de patients sans notion d'allergie aux pénicillines, il a notamment été démontré que pour des personnes considérées comme allergiques aux pénicillines sans explorations allergologiques adaptées, cela avait entraîné une augmentation significative de 63% du coût moyen des antibiotiques hospitaliers par l'éviction des pénicillines bien souvent liée à la prescription d'antibiotiques alternatifs tels les fluoroquinolones ou la vancomycine (12).

Chez des patients de même considérés allergiques aux pénicillines sans explorations allergologiques adaptées, il a également été démontré des durées d'hospitalisation plus longues ainsi qu'une augmentation de la prévalence de bactéries résistantes au niveau des sites opératoires telles l'*Enterococcus* résistant à la vancomycine ou le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (13,14).

De plus, il a été décrit que l'éviction des pénicillines et par conséquent l'utilisation en prophylaxie opératoire d'antibiotique de seconde intention chez des patients suspects d'allergie aux pénicillines était responsable d'une hausse de 50% du risque d'infection du site opératoire comparativement au groupe témoin (15).

Être considéré allergique aux pénicillines peut donc avoir des conséquences non négligeables et cela représente même un problème majeur de santé publique. Au regard du nombre important d'hypersensibilités médicamenteuses aux pénicillines alléguées par les patients, une exploration et un conseil allergologique adaptés sont donc indispensables afin d'infirmier ou confirmer leur potentielle allergie.

L'exploration d'une allergie aux pénicillines requiert une stratégie diagnostique rigoureuse (16–19) :

Un patient ayant présenté une réaction suspecte d'allergie à des pénicillines doit bénéficier d'une consultation d'allergologie médicamenteuse.

L'investigation allergologique repose tout d'abord sur une caractérisation sémiologique minutieuse de la réaction ; schématiquement anaphylaxie versus toxidermie en ce qui concerne les hypersensibilités médicamenteuses. Le délai de survenue de la réaction après la prise de bêta-lactamines est également d'une importance notable puisqu'il définira une réaction immédiate (délai < 1 heure) et retardée (délai > 1 heure jusqu'à plusieurs jours voire semaines). De fait, une réaction d'hypersensibilité immédiate aux pénicillines survenant typiquement dans l'heure suivant la prise médicamenteuse est fortement suspecte d'un mécanisme médié par les IgE.

Il faudra également détailler au mieux d'après les souvenirs du patient la date de sa survenue, le contexte de la prise médicamenteuse, le nom de l'antibiotique incriminé et le délai de résolution des symptômes mais également le caractère spontané ou non de leur disparition et les thérapeutiques médicamenteuses administrées le cas échéant.

L'ensemble de ces données anamnestiques sont indispensables afin de déterminer ensuite les explorations à réaliser. En effet, l'anamnèse est un outil diagnostique nécessaire mais non suffisant pour qualifier avec certitude une réaction d'allergie IgE médiée. Par conséquent, des explorations complémentaires sont indispensables afin de valider ou réfuter cette hypothèse.

Dans le cas d'une hypersensibilité immédiate IgE médiée, ces explorations reposent sur la réalisation de tests cutanés en première intention : Prick Tests (PT) et Intradermoréactions (IDR). La réalisation de ces tests cutanés est conseillée dans les 3-6 semaines consécutives à la réaction d'hypersensibilité aux pénicillines. En effet, la réactivité cutanée pour l'exploration d'une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines décroît avec le temps (20–22).

Si ces tests cutanés ne sont pas contributifs, il sera alors discuté en second choix des prélèvements biologiques pour le dosage notamment des anticorps IgE dirigés contre les pénicillines ou la réalisation de test de provocation avec le médicament suspect. Les explorations peuvent aller jusqu'à ce test de provocation dont le rapport bénéfice risque est bien entendu discuté face à chaque cas.

Ce test réaliste représente en effet la méthode de référence pour mettre en évidence une réaction d'hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines. Dans l'exploration d'une réaction d'hypersensibilité immédiate aux pénicillines, un test de provocation à la molécule suspecte est indiqué chez les patients présentant des tests cutanés et des IgE spécifiques aux pénicillines négatifs. Cependant, ces tests de provocation à la pénicilline originelle sont

néanmoins contre-indiqués chez les patients ayant une histoire d'anaphylaxie sévère à la molécule en question (19).

En cas d'histoire clinique suspecte d'hypersensibilité immédiate IgE médiée aux pénicillines, une positivité des tests cutanés à ces médicaments signe l'allergie aux pénicillines. Il n'y a alors pas d'indication à effectuer un test de provocation à la pénicilline incriminée pour avoir la certitude de son allergie, le sujet en question est considéré comme allergique IgE médié aux pénicillines contre indiquant à vie toute prise ultérieure de médicaments de cette famille médicamenteuse (19,23).

La famille des pénicillines étant alors proscrite, il faut cependant éviter une éviction globale définitive de toutes les bêta-lactamines sans bilan allergologique préalable pour les raisons que nous avons évoquées ci-dessus. Il est donc indispensable de chercher des alternatives thérapeutiques parmi les autres familles des bêta-lactamines. Quand on est allergique IgE médié aux pénicillines, les alternatives thérapeutiques de choix parmi cette classe médicamenteuse sont les céphalosporines. Ce sont, avec les pénicillines, les bêta-lactamines les plus souvent prescrites en Europe (24–26). Cette constatation explique d'ailleurs probablement la représentation majoritaire de ces deux familles dans les allergies immédiates imputées aux bêta-lactamines. Chez les patients allergiques aux pénicillines, il convient donc d'identifier les céphalosporines qui peuvent être tolérées.

Les céphalosporines sont actuellement classées en 5 générations de la plus ancienne à la plus récente.

De nombreuses études ont évalué le taux de sensibilisation croisée avec les céphalosporines chez des patients souffrant d'allergie immédiate aux pénicillines. Une revue de littérature récente de Picard et al. a constaté chez des patients réellement allergiques aux pénicillines une sensibilisation croisée d'environ 16% avec des céphalosporines de première et deuxième génération et à l'inverse une sensibilisation d'environ 2% « seulement » avec des céphalosporines de troisième génération et certaines de deuxième génération telles le Zinnat® (27).

Afin de mieux comprendre ces divergences de taux de réaction croisée et par conséquent sur quelles bases de réflexion doit on s'appuyer pour sélectionner les céphalosporines à proposer en alternative thérapeutique aux pénicillines, il est nécessaire d'avoir un aperçu de la composition moléculaire de ces deux familles :

-Famille des pénicillines (**Figure 1**) : Les pénicillines ont en commun un noyau bêta-lactame à 4 atomes (3 atomes de carbone et 1 d'azote), nécessaire à l'activité bactéricide, fusionné avec un cycle à 5 atomes (3 atomes de carbone, 1 d'azote et de soufre) nommé thiazolidine conférant une résistance aux bêta-lactamases. Les différentes sous-familles de pénicillines se distinguent par la composition de leur unique chaîne latérale en position 6 (28).

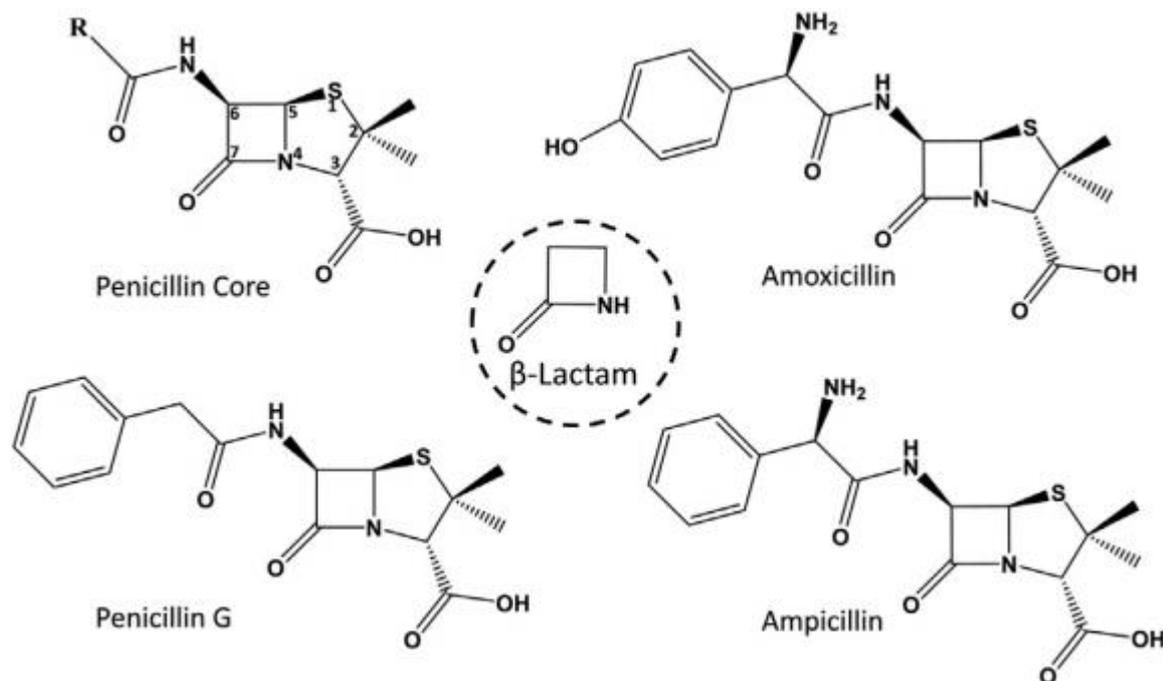


Figure 1 : Tirée de Pichichero et al. Ann Allergy Asthma Immunol. mai 2014;112(5):404-12. (29) Structure générale des pénicillines. « Penicillin Core » représente la structure de base des pénicillines avec notamment la chaîne latérale unique « R ». Diversité des chaînes latérales représentée par différentes pénicillines ci jointes.

-Famille des céphalosporines (**Figure 2**) : Les céphalosporines possèdent également un noyau bêta-lactame (la présence de cette structure signe l'appartenance à la famille des bêta-lactamines) mais au lieu que ce dernier soit couplé avec un cycle thiazolidine comme cela est le cas dans la famille des pénicillines, le noyau bêta-lactame des céphalosporines est quant à lui couplé avec un cycle à 6 atomes (4 atomes de carbone, 1 d'azote et de soufre) appelé dihydrothiazine. Contrairement aux pénicillines, les céphalosporines ne possèdent pas une mais deux chaînes latérales. Ces dernières sont en position 3 et 7 (28).

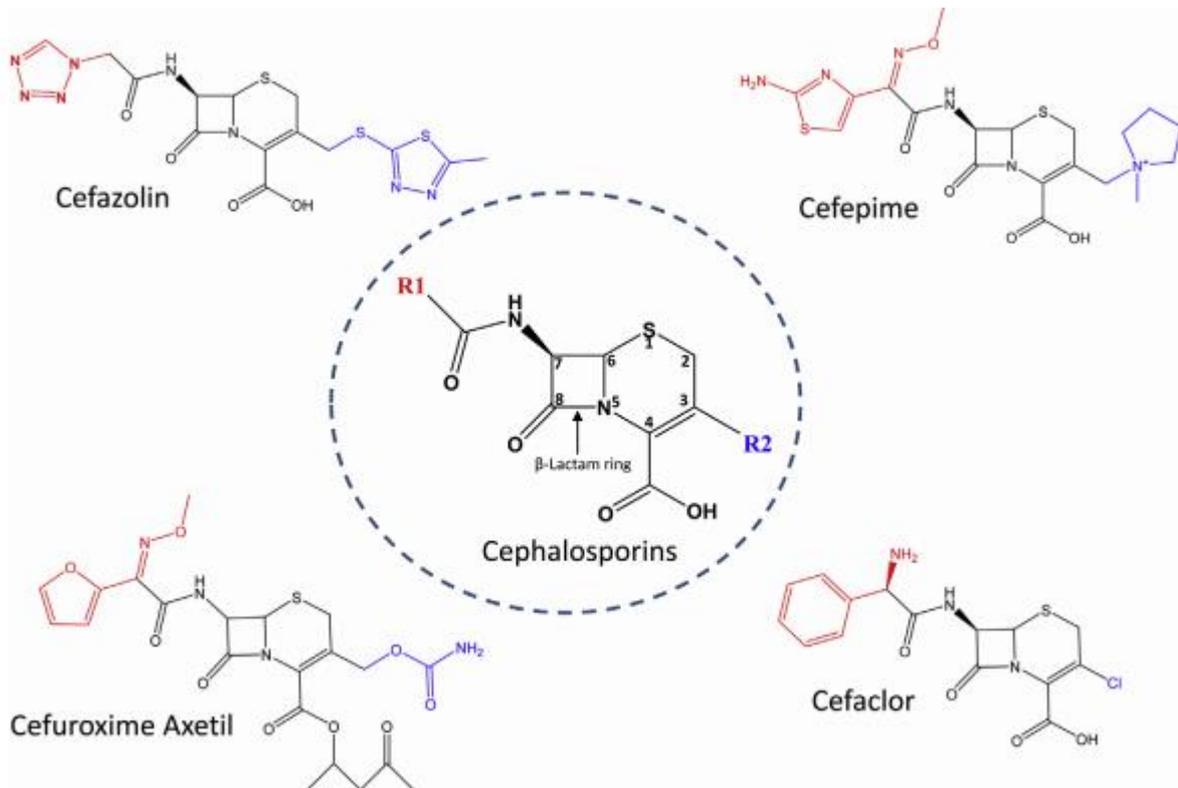


Figure 2 : Tirée de Pichichero et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mai 2014;112(5):404-12 (29). Structure générale des céphalosporines. « Cephalosporins » représente la structure de base des céphalosporines avec notamment leurs deux chaînes latérales « R1 » (en position 7) et « R2 » (en position 3). Diversité de ces chaînes latérales représentée par différentes céphalosporines ci jointes.

Le noyau bêta-lactame, les cycles associés thiazolidine/dihydrothiazine ainsi que les chaînes latérales composant ces deux familles sont tous de potentiels épitopes reconnaissables par les IgE capables d'entraîner une réaction anaphylactique IgE médiée (30).

Les réactions anaphylactiques croisées entre les pénicillines et les céphalosporines dues aux IgE pourraient être la conséquence d'une homologie de structure entre ces deux familles et par conséquent d'une reconnaissance croisée.

Plusieurs travaux ont été réalisés afin d'identifier les structures potentiellement responsables de ces réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines. Les cycles thiazolidines propres aux pénicillines et dihydrothiazines propres aux céphalosporines n'ont à priori pas de similarité suffisante pouvant expliquer ces sensibilisations croisées. De même la chaîne latérale R2 des céphalosporines n'aurait pas de rôle de réaction croisée avec la chaîne latérale des pénicillines. Cependant, certaines céphalosporines de première et deuxième génération

possèdent une chaîne latérale R1 fortement similaire voire parfois même identique à la chaîne latérale de certaines pénicillines (Céfaclor par exemple). Ces céphalosporines que l'on appelle aminocéphalosporines sont considérées comme étant les grandes pourvoyeuses de réactions croisées avec les pénicillines (17,27,30,31). La revue de littérature précitée mentionnant environ 16% de réaction croisée entre les pénicillines et certaines céphalosporines de première et deuxième génération faisait en fait état des aminocéphalosporines. Cette réactivité croisée s'explique donc selon les auteurs par la présence chez ces patients d'IgE spécifiques capables de reconnaître la structure homologue composant la chaîne latérale R1 de ces aminocéphalosporines et la chaîne latérale unique de certaines pénicillines (27).

Cependant, il a tout de même été constaté chez les personnes allergiques avérées IgE médiées aux pénicillines une sensibilisation d'environ 2% avec des céphalosporines de troisième génération et certaines de deuxième génération qui, elles, possèdent une chaîne latérale R1 sans aucune homologie structurelle avec celle des pénicillines.

Le noyau bêta-lactame en commun pourrait alors être suspecté comme étant la structure responsable de ces 2% de sensibilisations croisées. Une allergie au noyau bêta-lactame entraîne par conséquent une sensibilisation croisée à l'ensemble des bêta-lactamines soit également les carbapénèmes et les monobactams. Cependant, l'allergie à cette structure serait en réalité beaucoup trop rare pour expliquer ce taux. En effet, sur plus de 400 adultes allergiques à des bêta-lactamines, seulement 2 patients avaient des tests cutanés positifs à l'ensemble des 4 principales familles de bêta-lactamines pouvant faire suspecter une allergie à cette structure commune (30).

Ces sensibilisations croisées de 2% ne peuvent donc être totalement expliquées par la reconnaissance par des IgE spécifiques de structure commune comme le noyau bêta-lactame.

Actuellement, pour expliquer ce taux, il est donc évoqué l'hypothèse d'une cosensibilisation entre les pénicillines et les céphalosporines résultant d'une reconnaissance par des IgE différents de structure totalement indépendante et sans aucun rapport immunologique appartenant à chacune de ces familles.

Au regard de ce tout de même faible taux de réactions croisées de 2%, il est donc proposé en alternative thérapeutique aux patients allergiques IgE médiés prouvés aux pénicillines des céphalosporines possédant des chaînes latérales R1 et R2 n'ayant aucune homologie de structure avec la chaîne latérale des pénicillines.

A Nantes, les céphalosporines proposées en alternative thérapeutique sont donc le Zinnat® (céphalosporine de deuxième génération) et la Rocéphine® (céphalosporine de troisième génération). Leurs chaînes latérales ne possédant aucune homologie de structure avec la chaîne latérale d'une pénicilline (28). Ce choix est aussi motivé par leur mode d'administration complémentaire : le Zinnat® est une céphalosporine administrable par voie orale adaptée à la médecine de ville et la Rocéphine® l'est elle par voie intra veineuse voire intra musculaire utile pour le milieu hospitalier.

Ce choix est également confirmé par une sensibilisation croisée estimée à 1,1% avec le Zinnat® et à 2,5% avec la Rocéphine® chez les allergiques IgE médiés aux pénicillines (27).

Bien que le taux de réactivité croisée soit donc faible dans la littérature, une exploration allergologique (tests cutanés et tests réalistes) chez les patients allergiques IgE médiés aux pénicillines afin de déceler ces rares allergies croisées avec le Zinnat® et la Rocéphine® est cependant indispensable à réaliser.

En 2015, Martinez-Tadeo et al. ont étudié rétrospectivement 14 patients ayant une suspicion d'allergie immédiate aux pénicillines confirmée par des tests cutanés immédiats positifs à au moins une pénicilline (Amoxicilline et/ou Pénicilline G). Ces 14 patients ont bénéficié de tests cutanés au Zinnat® en recherche d'alternative thérapeutique. Ces 14 tests cutanés se sont tous révélés négatifs et la réintroduction du Zinnat® a été tolérée pour chacun de ces 14 patients (32).

L'année suivante dans une autre étude rétrospective, Meng et al. présentaient 9 patients possédant une allergie aux pénicillines prouvée par des tests cutanés immédiats positifs à l'Amoxicilline et/ou à la Pénicilline G et des tests cutanés immédiats négatifs au Zinnat®. Ces 9 patients ont tous toléré le test de provocation au Zinnat® (33).

Une étude plus ancienne de Novalbos et al. a été réalisée de façon prospective en 2001 avec un nombre plus important de patients. 36 patients avec une histoire d'allergie aux pénicillines ont été confirmés allergiques IgE médiés par des tests cutanés immédiats positifs à au moins une pénicilline. Parmi ces 36 patients, 26 avaient un test cutané positif à au moins l'Amoxicilline et les 10 autres patients avaient un test positif isolé à des réactifs inclus dans un groupe composé de la Pénicilline G, MDM et PPL. Les détails de positivité parmi ces 3 réactifs n'étaient pas mentionnés. Il faut souligner que les MDM et PPL sont des réactifs cutanés issus de la Pénicilline G qui ne sont actuellement plus commercialisés en France. Ces

36 patients ont tous eu des tests cutanés immédiats négatifs pour le Zinnat® et la Rocéphine® et ont tous toléré la réintroduction de chacune de ces deux céphalosporines (34).

Lors d'une nouvelle étude prospective de Romano et al. en 2004, un échantillon de 101 patients a été confirmé allergique IgE médié aux pénicillines avec un test cutané positif à au moins une pénicilline. Les réactifs cutanés utilisés étaient cependant nombreux et incluaient les pénicillines Amoxicilline, Ampicilline, Piperacilline, Pénicilline G, PPL et MDM. Les détails de positivité parmi ces 6 réactifs n'étaient pas précisés. L'Amoxicilline avec 55 tests positifs était cependant le réactif cutané le plus représenté. Ces 101 patients ont eu des tests cutanés au Zinnat® et à la Rocéphine® se révélant tous négatifs. Les tests de provocation à ces deux molécules ont de même été tolérés chez les 101 patients (35).

Plus récemment en 2018, Romano et al. ont de nouveau évalué prospectivement les réactions croisées avec les céphalosporines chez les patients allergiques IgE médiés aux pénicillines. Leurs allergies immédiates aux pénicillines étaient de nouveau établies par un test cutané positif à au moins un des 6 réactifs cutanés déjà utilisés dans l'étude de 2004. De nouveau les détails exhaustifs de positivité à ces réactifs cutanés n'étaient pas disponibles. 244 patients ont eu des tests cutanés immédiats négatifs au Zinnat® et à la Rocéphine®. Les tests de provocation à ces deux céphalosporines se sont déroulés sans réaction adverse chez ces 244 patients (36).

Ces études laissent supposer un faible taux de réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines de deuxième et troisième génération chez les patients présentant une hypersensibilité immédiate IgE médiée aux pénicillines prouvée par tests cutanés. L'utilisation des céphalosporines de deuxième génération et plus en alternative suit actuellement un protocole lourd incluant plusieurs tests réalistes en hôpital de jour. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective monocentrique dans le service d'allergologie du CHU de Nantes dont l'objectif principal est de déterminer la valeur prédictive négative (VPN) des tests cutanés au Zinnat® et la Rocéphine® chez des patients présentant une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines confirmée afin de prédire la réactivité au noyau bêta-lactame et ainsi ne proposer qu'une seule réintroduction à une céphalosporine sans chaîne latérale commune avec les pénicillines A et G. En effet, une bonne VPN des tests cutanés à ces céphalosporines permettrait à terme de préconiser les céphalosporines ne possédant pas de chaînes latérales R1 et R2 communes avec les pénicillines A et G comme potentielles alternatives sans nécessité de tests réalistes sous surveillance médicale (27).

Matériels et Méthodes

1) Population de patients étudiée

Le recrutement des patients s'est déroulé au CHU de Nantes de façon rétrospective de la période de mai 2008 à fin décembre 2017.

Les patients inclus présentaient un antécédent personnel de réaction clinique suspecte d'hypersensibilité immédiate IgE médiée à une pénicilline. Ils témoignaient par conséquent de la survenue rapide de symptômes isolés ou associés tels une urticaire, un angio-œdème, un bronchospasme, des vomissements et/ou diarrhées voire même un choc anaphylactique consécutifs à la consommation d'une pénicilline.

Cette allergie immédiate aux pénicillines devait ensuite être confirmée par des PT ou IDR positifs à au moins l'Amoxicilline ou la Pénicilline G. Ce diagnostic d'allergie immédiate aux pénicillines devait être posé par un allergologue habitué à l'exploration des hypersensibilités médicamenteuses.

Une fois cette allergie IgE médiée aux pénicillines confirmée, les PT et IDR au Zinnat® et à la Rocéphine® réalisés en alternative thérapeutique devaient tous deux être négatifs.

Après la réalisation de ces tests cutanés, les patients inclus devaient avoir bénéficié en hôpital de jour d'un test de provocation au Zinnat® et à la Rocéphine® ou sinon d'un unique test de provocation positif au Zinnat® ou à la Rocéphine®.

A l'inverse, les patients n'ayant pas d'antécédent personnel de réaction suspecte d'allergie immédiate à une pénicilline ne pouvaient être inclus. L'absence de PT ou IDR significativement positifs à au moins l'Amoxicilline ou la Pénicilline G n'autorisait de même pas leur inclusion. L'absence de confirmation d'allergie immédiate aux pénicillines par un allergologue ne permettait également pas l'inclusion dans l'étude.

Un patient ayant présenté une réaction allergique immédiate consécutive à la consommation d'Augmentin mais pour lequel une allergie immédiate à l'acide clavulanique seul ne pouvait être exclue ne pouvait de même pas intégrer l'étude. Les allergies exclusivement retardées aux pénicillines n'étaient de même pas incluables. Un test cutané immédiat positif à la Rocéphine® et/ou au Zinnat® n'autorisait pas de même l'inclusion. Une unique

réintroduction négative en hôpital de jour de Zinnat® ou de Rocéphine® ne permettait pas de même l'intégration dans l'étude.

100 patients ont été recrutés durant la période de mai 2008 à fin décembre 2017.

Concernant la présence ou l'absence d'atopie personnelle chez ces patients :

L'atopie personnelle était caractérisée par la présence chez le patient de rhinite allergique et/ou de conjonctivite allergique et/ou d'asthme allergique et/ou de dermatite atopique.

Cependant, quand il était fait isolément mention de rhinite et/ou de conjonctivite et/ou d'asthme, un complément d'information était requis pour attester de l'origine allergique ou non de ces symptômes. Ainsi le caractère allergique de ces symptômes était validé quand il était fait mention d'une prise en charge par un allergologue et/ou qu'un bilan allergologique était positif à au moins un pneumallergène courant.

Concernant l'âge des patients lors de leur réaction allergique :

Tout d'abord, concernant la cotation de la date de la réaction allergique, quand l'année et le mois de la réaction sont connus mais que le jour, lui, ne l'est pas, il a été décidé d'appliquer arbitrairement la date de réaction au 1er jour du mois en question.

Quand il n'est de connu que l'année de la réaction allergique sans plus de précision possible sur le mois en question il a été décidé d'appliquer arbitrairement la date de réaction au 1er janvier de l'année en question.

Quand ni même le mois ni l'année ne sont précisément connus, il était coté « non connu ».

Quand le patient a présenté au moins deux réactions allergiques aux pénicillines à des dates différentes avant la réalisation des tests cutanés, il a été choisi, pour des raisons de pertinence, de coter la réaction allergique la plus récente.

Concernant le grade de la réaction allergique :

C'est la classification d'une réaction de l'anaphylaxie selon Ring et Messmer qui a été appliquée (**Tableau E1 en annexe**).

Certains patients ont présenté des symptômes décrits de façon trop imprécise pour pouvoir les classer correctement. D'autres ont eu des signes cliniques ne correspondant pas à un grade de cette classification, ces patients ont donc été considérés « non classable ».

2) Méthodologie des tests cutanés immédiats et des tests de provocation

Le PT est le test cutané immédiat réalisé en premier. Il consiste à faire pénétrer un allergène dans l'épiderme à l'aide d'une lancette. Cette application est réalisée sur la face antérieure de l'avant-bras. Un PT est qualifié de positif quand la papule obtenue à 20 minutes est érythémateuse et a un diamètre supérieur d'au moins 3mm à celui du témoin négatif ou que son diamètre est équivalent à au moins la moitié de la papule du témoin positif lorsque ce dernier est inférieur à 6mm. Ces critères de positivité sont ceux recommandés actuellement par l'EAACI (19). Les extraits allergéniques utilisés doivent être standardisés (concentration et dilution) et appliqués par palier de 20 minutes.

Quand le PT est négatif aux concentrations maximales non irritantes, l'IDR est alors réalisée. Elle consiste en l'injection dans le derme d'une solution de 0,02 ml contenant de l'extrait allergénique à tester. Après cette injection, une papule est formée et son diamètre initial doit alors être mesuré. La lecture du test s'opère 20 minutes après, l'IDR est positive si la papule obtenue est érythémateuse et si son diamètre s'est majoré d'au moins 3mm par rapport à celui de la papule initiale. Ces critères sont ceux proposés de nos jours par l'EAACI et l'ENDA (19,37). Tout comme le PT, l'IDR doit être réalisée progressivement à des doses croissantes jusqu'à la concentration maximale non irritante.

En parallèle, il est nécessaire de s'assurer de la bonne fiabilité de la peau du patient. Il est donc appliqué sur sa peau un témoin positif et un témoin négatif.

Les pénicillines utilisées en qualité de réactifs cutanés via les PT et IDR pour l'exploration d'une allergie immédiate aux pénicillines sont principalement représentées en France par l'Amoxicilline et Pénicilline G. Ce sont ces deux réactifs cutanés que nous avons utilisés dans notre étude.

Si la suspicion d'allergie immédiate aux pénicillines était prouvée par la positivité de ces tests cutanés, la contre-indication à vie de toute consommation de pénicillines était donc posée et le dépistage d'une sensibilisation croisée aux alternatives thérapeutiques Zinnat® et Rocéphine® devenait alors indispensable.

L'exploration d'une sensibilisation croisée vis-à-vis de ces deux céphalosporines s'effectuait en premier lieu par tests cutanés. Si les tests cutanés de ces deux céphalosporines se révélaient négatifs, un test de provocation à ces molécules devait tout de même être effectué afin de

s'assurer de l'absence de réaction croisée IgE médiée et ainsi permettre leur consommation future par le patient.

Concernant les tests cutanés immédiats :

Les tests cutanés immédiats ont été réalisés et interprétés dans le service d'allergologie du CHU de Nantes ou en cabinet de ville par un allergologue vacataire du CHU de Nantes.

La concentration maximale utilisée en PT et en IDR a été de 25 000 UI/ml et de 25 mg/ml respectivement pour la Pénicilline G et l'Amoxicilline.

La concentration maximale appliquée en PT et en IDR pour les deux céphalosporines Zinnat® et Rocéphine® était de 2 mg/ml.

Les critères retenus de positivité pour les PT étaient l'obtention à 20 minutes d'une papule d'au moins 3mm ou bien équivalente à au moins la moitié de la papule du témoin positif lorsque le diamètre de ce dernier est inférieur à 6mm. Le cas échéant, une IDR était considérée positive si la papule obtenue à 20 minutes était érythémateuse et si son diamètre s'était majoré d'au moins 3mm par rapport à celui de la papule initiale. Ces critères sont ceux actuellement préconisés par l'EAACI et l'ENDA (19,37).

Comme précisé précédemment, les patients inclus avaient des PT et IDR à la Rocéphine® et au Zinnat® négatifs jusqu'à la concentration maximale recommandée.

Concernant les tests de provocation aux céphalosporines :

Les tests de provocation ont été réalisés en hôpital de jour avec le matériel d'urgence à disposition si nécessaire.

Pour les patients bénéficiant d'une réintroduction de chacune de ces deux céphalosporines, les tests de provocation avaient alors lieu à deux dates différentes.

Les réintroductions s'effectuaient selon un protocole ouvert où le patient et le médecin connaissaient tous deux la molécule administrée. L'administration d'un placebo préalablement à la céphalosporine était constante.

4 doses par voie intra veineuse (1/1000, 1/100, 1/10 et la dose thérapeutique entière de 1000 mg) étaient injectées progressivement par palier de 30 min pour la Rocéphine®.

4 doses de Zinnat® (1 mg, 10 mg, 100 mg puis une dose thérapeutique de 250 mg) étaient progressivement administrées par voie orale avec perfusion de sécurité de même dans un délai de 30 minutes entre chaque prise.

Les patients restaient en surveillance en hôpital de jour durant deux heures après la dernière dose afin de s'assurer de l'absence de toute réaction allergique.

3) Analyses statistiques

La donnée principale que l'on souhaitait étudier était la valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines. Ces tests cutanés obéissaient à des critères de positivité stricte et tout test n'atteignant pas ces critères était considéré négatif.

Il était nécessaire de confronter la performance de ces tests cutanés à une méthode de référence permettant d'affirmer avec une grande fiabilité l'absence ou la présence d'une allergie à la molécule testée.

Ce gold standard était représenté par les tests de provocation à ces deux céphalosporines.

Par conséquent, la valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines était interprétée en fonction du résultat positif ou négatif des tests de provocation.

Le caractère positif de la réintroduction était caractérisé par la survenue d'une réaction d'allergie immédiate survenant durant le test de provocation dans des délais compatibles.

Le caractère négatif était lui caractérisé par l'absence de toute réaction suspecte d'allergie immédiate.

Il a été utilisé des outils statistiques descriptifs (moyenne, pourcentage, étendue et écart type) afin de traiter des données recueillies telles l'âge lors de la réaction allergique ainsi que le délai entre la réaction allergique et la réalisation des tests cutanés immédiats.

La VPN des tests cutanés pour chaque céphalosporine a été déterminée selon la formule suivante : $VN/(VN + FN)$.

VN : Vrai Négatif. Ensemble des patients avec un test de provocation négatif à la céphalosporine testée.

FN : Faux Négatif. Ensemble des patients avec un test de provocation positif à la céphalosporine testée.

Résultat

1) Aspects démographiques (Tableau 1)

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques des patients.

Variable	Total
Nombre de patients	100
Sexe	
_Femme (%)	57 (57%)
_Homme (%)	43 (43%)
_Sex Ratio Femme/Homme	1,33
Atopie personnelle	
_Oui (%)	24 (24%)
_Non (%)	14 (14%)
_Non renseignée (%)	62 (62%)
Age lors de la réaction allergique	
_Connu (%)	96 (96%)
_Non connu (%)	4 (4%)
_Moyenne [étendue], en année	47 [0 -75]
_Ecart type	14,6
Grade de la réaction allergique (classification selon Ring et Messmer)	
_Grade 1 (%)	24 (24%)
_Grade 2 (%)	26 (26%)
_Grade 3 (%)	42 (42%)
_Grade 4 (%)	0 (0%)
_Non classable (%)	8 (8%)
Molécule impliquée dans la réaction allergique	
_Amoxicilline (%)	95 (95%)
_Pénicilline G (%)	1 (1%)
_Pénicilline sans plus de précision (%)	3 (3%)
_Non renseignée (%)	1 (1%)
Délai d'apparition de la réaction allergique après consommation de la pénicilline	
_Délai \leq 1 heure (%)	86 (86%)
_1 heure < Délai \leq 2 heures (%)	5 (5%)
_Délai > 2 heures (%)	0 (0%)
_Non renseigné (%)	9 (9%)
Réaction allergique survenue lors de la première administration d'un nouveau traitement par pénicilline	
_Oui (%)	64 (64%)
_Non (%)	4 (4%)
_Non renseignée (%)	32 (32%)

Concernant l'âge des patients lors de leur réaction allergique :

L'âge moyen des patients lors de la survenue de leur réaction allergique était de 47 ans. L'écart type faible témoigne d'une dispersion plutôt restreinte. L'âge maximal d'occurrence de la réaction était de 75 ans alors que l'âge minimal était de seulement quelques mois de vie.

Concernant le grade de la réaction allergique :

Moins d'un quart des patients (24%) ont présenté une réaction allergique immédiate strictement limitée à la sphère cutanéomuqueuse. A l'inverse plus des deux tiers (68%) de la population ont présenté une réaction d'anaphylaxie modérée à sévère de grade 2 et 3 selon la classification de Ring et Messmer.

Concernant le délai d'apparition de la réaction allergique après consommation de la pénicilline :

Cette donnée a pu être recueillie chez la grande majorité des patients. Fait notoire parmi les délais connus, la survenue de la réaction allergique ne s'est jamais produite dans un délai supérieur à 2 heures après la consommation de la pénicilline. La majorité de ces patients a même surtout déclenché ses premiers symptômes dans l'heure suivant la prise. Seulement 5 personnes ont déclaré avoir réagi entre 1 et 2 heures après l'ingestion de l'antibiotique.

Concernant ces 5 patients, 2 ont été classés dans cette catégorie dans l'hypothèse du biais maximum. Ces deux patients avaient en effet présenté respectivement une réaction « dans les 2 heures » et « dans les une à deux heures qui ont suivi » la prise de la pénicilline.

Concernant la survenue de la réaction allergique lors de la première administration ou non d'un nouveau traitement par pénicilline :

Pour environ un tiers (32%) des patients ce paramètre n'était pas clairement renseigné. Sur les 68 patients pour lesquels cette donnée avait pu être collectée, seulement 4 patients ont déclaré avoir réagi à partir de la deuxième prise du médicament. Inversement, il faut donc souligner que 64 patients ont réagi dès la première administration d'un nouveau traitement par pénicilline. Il n'a pas été recherché chez les patients inclus dans l'étude de sensibilisation préalable potentiellement liée à une ou plusieurs expositions antérieures.

2) Caractéristiques des tests cutanés aux pénicillines

Tableau 2 : Détails des tests cutanés immédiats positifs aux pénicillines (1).

Réactifs cutanés	Amoxicilline	Pénicilline G
Tests cutanés Positifs	95	45
_Prick Test positif	22	6
_Prick Test négatif et Intradermoréaction positive	70	36
_Test cutané positif sans plus de précision	3	3

Le réactif cutané le plus souvent positif a été l'Amoxicilline en IDR (**Tableau 2**). Il n'a pas pu être collecté la concentration à laquelle les tests aux pénicillines se sont positivés selon les critères susmentionnés dans la section « matériels et méthodes ».

Une sensibilisation conjointe à l'Amoxicilline et à la Pénicilline G était constatée pour 40% des patients alors que les 60% restants, sous réserve des données manquantes, ne présentaient qu'une monosensibilisation à l'une de ces molécules (**Tableau 3**).

La grande majorité des patients (95%) ayant présenté une réaction allergique avérée à l'Amoxicilline, la concordance entre la pénicilline responsable de la réaction allergique et celle positive parmi les monosensibilisations était de fait meilleure lorsque l'unique réactif cutané positif était l'Amoxicilline.

Tableau 3 : Détails des tests cutanés immédiats positifs aux pénicillines (2).

Pénicilline responsable de la réaction allergique	AX	PG	PE	NR	Total
TC positif à au moins une des deux pénicillines (%)	95	1	3	1	100 (100%)
_TC positif Amoxicilline et Pénicilline G (%)	37	1	2	0	40 (40%)
_TC positif Amoxicilline et PT et IDR Pénicilline G négatif (%)	35	0	1	1	37 (37%)
_TC positif Pénicilline G et PT et IDR Amoxicilline négatif (%)	1	0	0	0	1 (1%)
_TC positif Amoxicilline et donnée manquante Pénicilline G (%)	18	0	0	0	18 (18%)
_TC positif Pénicilline G et donnée manquante Amoxicilline (%)	4	0	0	0	4 (4%)

TC : Test cutané. AX : Amoxicilline. PG : Pénicilline G. PE : Pénicilline sans plus de précision. NR : Non renseigné.

Le délai entre la réaction allergique et la réalisation des tests cutanés immédiats a de même été étudié (**Tableau E2 en annexe**).

La moyenne de ces délais est de 20 mois avec un écart type plutôt fort témoignant d'une dispersion significative. Dans notre étude, le délai maximal de positivité des tests cutanés

suivant la réaction allergique est de 413 mois. Le délai minimal de 0 mois résulte d'un test cutané positif réalisé moins d'un mois après la réaction allergique.

Parmi les 96 patients dont le délai est connu, il est intéressant de noter que la grande majorité des patients (86,5%) ont été testés positifs dans les 12 mois suivant leur réaction allergique. Quasiment la moitié (44,8%) de ces 96 patients a même présenté des tests cutanés positifs dans un délai de 3 mois.

3) Valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines (Tableau 4)

Tableau 4 : Valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines.

Céphalosporines testées	Rocéphine	Zinnat	Total
Tests cutanés négatifs	100	100	200
Test de provocation	100	99	199
_Résultat Positif	1	0	1
_Résultat Négatif	99	99	198
Valeur prédictive négative des tests cutanés	99%	100%	99,5%

Dans notre échantillon de patients, la valeur prédictive négative des tests cutanés au Zinnat® atteint donc le nombre optimal de 100%. Celle des tests cutanés à la Rocéphine® parvient à un taux de 99% également très satisfaisant.

L'ensemble des patients testés a donc toléré le Zinnat®. Cependant, 1 patiente a déclenché une réaction d'hypersensibilité immédiate lors d'un test de provocation à la Rocéphine®.

Il s'agissait d'une patiente qui avait présenté à l'âge de 48 ans en avril 2015 une réaction allergique de grade 3 survenue moins de 30 minutes après la première prise d'un traitement par Augmentin dans un contexte d'infection dentaire.

Les tests cutanés réalisés 2 mois après cette réaction allergique étaient positifs à l'Amoxicilline en IDR. Les tests cutanés pour le Zinnat® et Rocéphine® étaient négatifs en IDR jusqu'à la concentration maximale autorisée.

Lors du test de provocation à la Rocéphine®, quelques minutes après l'injection de 10 mg (soit à 11 mg IV en doses cumulées de Rocéphine®), est survenue une réaction d'anaphylaxie avec atteinte cutanéomuqueuse et cardiovasculaire significative. Le test a été interrompu et les symptômes se sont résolus en 30 minutes après administration de corticoïdes IV et antihistaminique per os.

Cette patiente ayant réagi à la Rocéphine® étant suspecte d'allergie au noyau bêta-lactame il avait été décidé de contre indiquer l'ensemble des bêta-lactamines et par conséquent de ne pas réaliser de réintroduction de Zinnat®.

Mis à part cette patiente, le reste de la population a donc toléré ses deux alternatives thérapeutiques. La discussion d'un allègement du protocole actuel par la suppression du test de provocation au Zinnat® paraît donc justifiée. L'arrêt de sa réintroduction systématique occasionnerait une économie de moyens humains et matériels bénéfique à l'hôpital mais aussi et surtout pour les patients qui ne seraient alors convoqués plus qu'une seule fois en hôpital de jour. Cela permettrait également pour les patients de réduire considérablement leur délai d'attente pour la réalisation de ces tests de provocation qui est, actuellement, de plusieurs mois.

Discussion

Notre étude a inclus 100 patients avec une hypersensibilité IgE médiée prouvée aux pénicillines dont l'étude démographique a permis de recueillir des données pertinentes pour la pratique clinique en allergologie médicamenteuse. Outre les caractéristiques propres à cette allergie aux pénicillines, l'étude de la tolérance aux céphalosporines Zinnat® et Rocéphine® et plus précisément la valeur prédictive négative de nos tests cutanés à ces molécules s'est révélée rassurante.

Concernant l'allergie aux pénicillines présente chez notre population de patients, il est intéressant de considérer certains points.

L'intervalle de réaction entre la consommation de la pénicilline et la survenue de la réaction d'hypersensibilité IgE médiée est une donnée clinique pertinente à analyser. Il est en effet établi que les réactions d'allergie immédiate aux pénicillines surviennent dans un intervalle d'une heure suivant la consommation médicamenteuse (17,18). Idsoe et al. avaient étudié 151 anaphylaxies fatales aux pénicillines. Il avait été objectivé que 128 patients soit environ 85% d'entre eux avaient réagi moins de 15 minutes après administration de la pénicilline. 17 patients avaient déclaré avoir réagi plus d'une heure suivant la prise médicamenteuse et ce délai était inconnu pour les 6 patients restants (38). Torres et al. avaient constaté la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate chez 49 patients lors de test de provocation hospitalier aux pénicillines. Ces 49 patients considérés allergiques IgE médiés aux pénicillines avaient tous réagi dans l'heure succédant à la prise médicamenteuse (39).

Notre étude constate de même un délai toujours bref de survenue de la réaction allergique aux pénicillines. Indépendamment des 9 patients pour lesquels cette donnée n'est pas accessible, aucun patient n'a présenté de symptômes dans un délai supérieur à 2 heures. Parmi les 91 patients dont le délai était connu, 86 ont réagi dans l'heure et seulement 5 déclarent avoir réagi entre 1 et 2 heures suivant l'administration du médicament. Le délai d'occurrence de la réaction entre 1 et 2 heures déclaré par les 5 patients de notre étude résulte peut être d'un biais de mémoire occultant involontairement la réalité d'un délai inférieur à 1 heure. A l'inverse, ces 5 délais pourraient bien être réels et refléter alors de rares mais réelles allergies immédiates survenant plus d'une heure après la prise de pénicillines. Bien qu'il soit établi que la majorité des réactions d'allergie immédiate aux pénicillines surviennent dans un délai

d'une heure, les réactions IgE médiées peuvent parfois dans de très rares cas apparaître jusqu'à 6 heures après l'exposition médicamenteuse (19,40).

L'instant d'occurrence de la réaction allergique dans le schéma d'administration du traitement par pénicilline est également un élément essentiel de l'interrogatoire. Cette donnée avait été recueillie chez les 151 patients décédés d'allergie immédiate aux pénicillines de l'étude d'Idsoe et al. Parmi les 129 patients pour lesquels l'information était disponible, 123 avaient réagi dès la première administration et seulement 6 à partir de la deuxième consommation (38). Une manifestation allergique IgE médiée aux pénicillines paraît donc survenir classiquement lors de la première prise d'un nouveau traitement par pénicilline. Inversement, une réaction décrite par le patient après plusieurs jours de traitement ne semble pas être en faveur d'une réaction IgE médiée.

Les résultats de notre étude appuient ce constat. En effet, bien que cette donnée n'ait pu être recueillie chez tous, 64 des 68 patients pour lesquels cette information avait été recueillie ont réagi dès la première prise d'un nouveau traitement par pénicilline. Inversement, seulement 4 de ces 68 patients ont réagi à partir de la deuxième prise.

La survenue d'une réaction allergique IgE médiée à une pénicilline nécessite une sensibilisation préalable à cette famille médicamenteuse. Cette étape requiert l'introduction dans l'organisme d'une pénicilline. Une fois présent dans le sang, l'antibiotique se lie à des protéines (hapténisation) et peut alors être reconnu par le système immunitaire. Son identification par les cellules de l'immunité peut alors engendrer la formation d'anticorps IgE spécifiques à ce médicament. La présence et l'aptitude de ces anticorps à déclencher une réaction allergique constituent par définition les conditions préalables indispensables à la survenue de toute réaction d'hypersensibilité médicamenteuse immédiate IgE médiée.

Cette phase de sensibilisation indispensable à toute réaction allergique IgE médiée s'opère donc lors d'une exposition médicamenteuse antérieure à celle ayant entraîné la réaction allergique (40,41).

La phase de sensibilisation médicamenteuse étant cliniquement muette, le patient bénéficiant d'un traitement antibiotique ne peut présenter de symptôme pouvant faire suspecter cette rupture de tolérance immunologique avec la survenue d'une mémoire immunologique traduisant la sensibilisation mise en évidence par les tests cutanés et/ou le dosage d'IgE spécifique d'un allergène (40).

Cette sensibilisation préalable explique probablement la survenue d'une réaction allergique IgE médiée aux pénicillines majoritairement dès la première administration d'un nouveau traitement comme constaté dans la littérature et notre étude (38). Cependant, l'étude d'une sensibilisation préalable potentiellement liée à une ou plusieurs expositions antérieures aux pénicillines n'a pas été réalisée dans notre population de patients.

Le délai de réalisation des tests cutanés aux pénicillines après la survenue de la réaction allergique constitue également une donnée intéressante. Ce délai paraît devoir être le moins long possible car plusieurs études ont constaté un décroît de la sensibilité des tests cutanés avec le temps s'écoulant depuis une réaction d'allergie (20–22). En effet, Sullivan et al. en 1981 avaient constaté que la prévalence des tests cutanés positifs aux pénicillines était significativement plus basse chez des patients testés 10 ans ou plus après une réaction allergique comparée à celle des patients testés 7 à 12 mois après leur réaction d'allergie (prévalences respectives de 22% versus 73%) (20). Macy et al. objectivaient de même sur plusieurs centaines de personnes que les réactions allergiques présentées par les patients avec des tests cutanés positifs étaient plus récentes que celles des patients avec les tests cutanés négatifs (21). De même Blanca et al. avaient suivi prospectivement 31 patients allergiques avec des tests cutanés positifs aux pénicillines. Un an après la réalisation de ces tests positifs initiaux, 81% de ces 31 patients avaient encore des tests cutanés positifs. 5 ans après les tests cutanés de départ, seulement 12 patients, soit moins de 39% de l'échantillon initial, présentaient encore des tests cutanés positifs (22). Ces constatations expliquent probablement les délais objectivés dans notre échantillon de patients. En effet, parmi les patients dont le délai de réalisation des tests cutanés était connu, seulement 13,5% d'entre eux ont eu des tests cutanés positifs aux pénicillines alors que la réaction allergique datait de plus d'un an. A l'inverse, plus de 86% des patients possédaient des tests positifs aux pénicillines réalisés dans l'année suivant leur réaction allergique. Quasiment la moitié (44,8%) des patients dont le délai était connu avait même présenté des tests cutanés positifs à au moins une pénicilline dans les trois mois consécutifs à leur réaction allergique. Par conséquent, plus le délai de réalisation des tests cutanés après la réaction allergique est long plus il y a de risque d'avoir des résultats faussement négatifs. Lorsqu'une réaction allergique immédiate IgE médiée médicamenteuse survient, il paraît donc très important que le patient bénéficie d'une exploration de sa réaction par tests cutanés dans un délai maximal de quelques mois et tout au plus un an afin de bénéficier de la sensibilité optimale de sa peau. L'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) recommande même de réaliser ces tests

cutanés immédiats aux pénicillines le plus tôt possible à partir de 3-6 semaines après la réaction allergique (19).

Dans notre étude, un patient ayant présenté une réaction suspecte d'allergie immédiate aux pénicillines et ayant des tests cutanés négatifs aux deux céphalosporines mais également aux deux pénicillines n'était donc pas inclus car aucune garantie de sensibilité cutanée suffisante n'était apportée. A l'inverse, n'inclure que des patients présentant des tests cutanés positifs à au moins une pénicilline permettait de confirmer leur allergie aux pénicillines et de témoigner d'une réactivité cutanée significative pour l'interprétation des tests cutanés aux céphalosporines.

Dans notre population de patients, la valeur prédictive négative des tests cutanés au Zinnat® atteint donc le nombre optimal de 100%. Celle de la Rocéphine® avec 99% est certes inférieure mais parvient à un niveau tout de même très satisfaisant. Au regard de la non inclusion des patients ayant présenté un unique test de provocation négatif à la Rocéphine® ou au Zinnat®, la valeur prédictive négative de nos tests cutanés à la Rocéphine® est donc au pire de 99% et en réalité supérieure à cette valeur.

Ces valeurs prédictives négatives satisfaisantes concernant ces deux céphalosporines sont donc dans la continuité des données rassurantes de la littérature. Il convient donc de discuter ces résultats avec ceux des études préexistantes.

En 2015, Martinez-Tadeo et al. ont étudié rétrospectivement 14 patients ayant eu une allergie immédiate aux pénicillines confirmée par un test positif à au moins une des deux pénicillines Amoxicilline et/ou Pénicilline G. Leur moyenne d'âge était de 44 ans. La majorité de ces patients (11 patients sur 14) avait aussi présenté une réaction allergique originelle aux pénicillines équivalente au moins à un grade 2 alors que les 3 patients restants avaient présenté une réaction limitée à la sphère cutanéomuqueuse. Les deux réactifs cutanés Amoxicilline et Pénicilline G étaient les mêmes que dans notre étude cependant les concentrations maximales utilisées ainsi que les critères de positivité des tests cutanés n'étaient pas précisés. Il était toutefois mentionné que parmi ces 14 patients, l'Amoxicilline avec 12 tests positifs était le réactif cutané le plus représenté comparativement à la Pénicilline G pour laquelle 6 tests cutanés positifs étaient objectivés. La posologie des tests cutanés au Zinnat® était cependant mentionnée et ces dernières étaient plus concentrées que les nôtres. En effet la concentration maximale de leur PT était de 250 mg/ml et de 10 mg/ml pour l'IDR à la différence des 2 mg/ml utilisés pour les PT et IDR de notre étude. Les 14 réintroductions

de Zinnat® ont toutes été tolérées et étaient réalisées en simple aveugle avec administration de placebo préalable. La réintroduction du médicament s'effectuait à des doses thérapeutiques sans plus de précision (32)

Dans l'étude de Meng et al. l'année suivante, seulement 9 patients avaient un profil comparable à notre étude. Leur histoire d'allergie immédiate aux pénicillines était confirmée par des tests positifs à au moins l'Amoxicilline ou la Pénicilline G. Les concentrations maximales utilisées pour les pénicillines étaient cette fois ci précisées et équivalaient à 10 000 UI/ml en PT et IDR pour la Pénicilline G et à 25 mg/ml en PT et IDR pour l'Amoxicilline. Cette concentration pour l'Amoxicilline était la même que dans notre étude à la différence de la concentration de leur Pénicilline G qui se révélait inférieure à la nôtre. De même, les critères de positivité des tests cutanés étaient mentionnés et consistaient en PT en l'obtention à 15-20 minutes de lecture d'une papule d'au moins 3mm plus grande que le témoin négatif. Concernant les IDR, le critère de positivité était la majoration de 3mm de la papule initiale en 15 à 20 minutes. Ces critères étaient en pratique semblables aux nôtres. L'Amoxicilline était lui aussi le réactif cutané le plus représenté avec 8 tests positifs sur les 9 patients contre seulement 3 pour la Pénicilline G. La concentration maximale du Zinnat® était elle de 3,75 mg/ml en PT et IDR et par conséquent légèrement supérieure à la nôtre mais inférieure aux recommandations actuelles de 20 mg/ml. Les 9 tests cutanés négatifs au Zinnat® ont permis ensuite 9 réintroductions négatives par voie orale. Le protocole de réintroduction du Zinnat® se révélait plus progressif que le nôtre et consistait en l'ingestion de 5 doses au total administrées progressivement par palier. Chacune de ces prises était espacée de 30 minutes de délai et 1 heure de surveillance du patient était requise après la dernière dose ingérée. Si aucune réaction allergique ne survenait une fois ces 5 doses délivrées, le patient devait tout de même poursuivre l'ingestion du médicament à domicile pendant 3 jours à la dose thérapeutique normale pour exclure l'existence associée d'une réaction allergique retardée (33).

Novalbos et al. avaient inclus prospectivement en 2001 un échantillon plus important de patients allergiques IgE médiés aux pénicillines. Ces 36 patients avaient de même une moyenne d'âge dans la quarantaine (43 ans). Ces 36 patients ont également eu des tests cutanés immédiats principalement positifs à l'Amoxicilline (26 tests positifs). Les détails de positivité des 10 tests positifs à la Pénicilline G et ses dérivés PPL et MDM n'étaient pas transmis. Les concentrations maximales autorisées de l'Amoxicilline étaient identiques à notre étude à la différence de la Pénicilline G dont la concentration maximale était de nouveau

de 10 000 UI/ml. Le détail des réactions initiales aux pénicillines était disponible. Elles étaient représentées en légère majorité par des réactions strictement cutanéomuqueuses (20 patients) et par moins de réactions au moins équivalentes à un grade 2 (16 patients). Le délai entre la réaction allergique et l'exploration allergologique était lui aussi précisé. La moyenne de 48 mois était supérieure à la nôtre mais doit être mise en relief par une médiane tout de même courte de 5,5 mois. Les concentrations maximales du Zinnat® et de la Rocéphine® étaient identiques toutes deux et équivalaient à 2,5 mg/ml en PT et à 25 mg/ml en IDR. Elles étaient par conséquent supérieures à notre étude et la concentration de l'IDR était même légèrement supérieure aux recommandations actuelles de 20 mg/ml. Les critères de positivité du PT étaient similaires à l'étude susmentionnée à la différence de l'IDR où le seuil de positivité était plutôt élevé car il nécessitait l'obtention à 20 minutes d'une papule s'étant majorée de 5mm par rapport à celle du témoin contrôle. L'ensemble de ces 36 patients ayant des tests cutanés négatifs aux céphalosporines a toléré la réintroduction de ces deux molécules. Ces tests de provocation se déroulaient tous deux par voie intramusculaire en simple aveugle. La dose initiale était de 25 mg et augmentait progressivement par palier pour atteindre la dose cumulée de 500 mg en 2 jours (34).

En 2004, Romano et al. ont réalisé une étude prospective incluant 101 patients prouvés allergiques IgE médiés aux pénicillines. La population avait de même un âge moyen situé dans la quarantaine (45 ans) avec une prédominance féminine. La majorité de ces patients a présenté une réaction équivalente au moins à un grade 2 alors que les réactions strictement cutanéomuqueuses étaient minoritaires. La médiane du délai entre la réaction allergique aux pénicillines et la réalisation des explorations allergologiques était de même de quelques mois (7 mois). Les réactifs cutanés utilisés pour dépister l'allergie aux pénicillines (Amoxicilline, Ampicilline, Pipéracilline, Pénicilline G, PPL et MDM) étaient plus nombreux que dans notre étude. La concentration maximale utilisée pour la Pénicilline G (10 000 UI/ml) était toujours inférieure à la nôtre et en accord avec la recommandation actuelle. La posologie maximale de 20 mg/ml de l'Amoxicilline était quasiment identique à la nôtre et en accord avec le précepte actuel recommandant 20-25 mg/ml de dosage maximal. Les critères de positivité au PT étaient relativement semblables aux autres études et à la nôtre. Le critère de positivité de l'IDR était l'obtention d'une papule d'au moins 5mm entourée d'érythème et cela indépendamment du diamètre de la papule initiale. Bien que les détails de positivité des réactifs cutanés aux pénicillines n'étaient pas précisément transmis, l'Amoxicilline avec 55 tests positifs se révélait tout de même être le réactif cutané de nouveau le plus représenté. Les concentrations maximales autorisées en PT et IDR pour le Zinnat® et la Rocéphine® étaient

de 2 mg/ml soit identique à notre étude. Ces 101 tests négatifs ont permis la réintroduction et la tolérance de chacune de ces deux molécules. Le test de provocation était oral pour le Zinnat® et intramusculaire pour la Rocéphine®. Le protocole suivi était le même pour les deux molécules et correspondait en l'administration initiale de 1/100 de la dose thérapeutique. Si aucune réaction suspecte ne s'était manifestée au bout d'une heure il était ensuite délivré 1/10 puis pour terminer une dose thérapeutique entière (1000 mg pour la Rocéphine® et 500 mg pour le Zinnat®) si aucune réaction n'était survenue dans ce délai d'une heure entre chaque palier (35).

En 2018, Romano et al. ont de nouveau réalisé une étude prospective avec un effectif de patients allergiques IgE médiés aux pénicillines encore plus important soit 244 patients. Les 6 réactifs cutanés aux pénicillines ainsi que les concentrations maximales utilisées pour ces réactifs et les céphalosporines étaient identiques à l'étude de 2004. De nouveau, les détails de positivité n'étaient pas suffisamment précisés mais l'Amoxicilline restait le réactif le plus souvent positif. Les réactions allergiques aux pénicillines lésant au moins deux appareils étaient de même plus nombreuses que les réactions cutanéomuqueuses isolées. Les critères de positivité pour les PT et l'IDR étaient de même relativement similaires à l'étude antérieure. L'ensemble des 244 patients avec les tests cutanés négatifs aux deux céphalosporines Zinnat® et Rocéphine® a toléré ces deux molécules et cela dans le cadre d'un protocole de réintroduction allégé comparativement à celui de 2004. L'administration se faisait toujours par voie orale pour le Zinnat® et par voie intra veineuse pour la Rocéphine® mais cette fois ci la dose initiale de 1/100 a été supprimée et le test débutait directement par 1/10 de la dose thérapeutique normale soit 100 mg et 50 mg respectivement pour la Rocéphine® et le Zinnat®. Si au bout d'une heure aucune réaction adverse ne s'était produite, la posologie entière normale était alors administrée. Les patients étaient ensuite surveillés pendant 3 heures suivant la dernière dose (36).

Il faut donc souligner que les populations de patients de ces 5 études présentaient des caractéristiques cliniques relativement comparables à celles de notre étude. En effet, les populations étudiées avaient une moyenne d'âge constamment incluse dans la quarantaine. Tout comme notre étude, les réactions allergiques initiales aux pénicillines étaient en majorité au moins équivalentes à une réaction de grade 2. De même, lorsqu'elle était précisée, la médiane du délai entre la réaction allergique aux pénicillines et la réalisation des explorations allergologiques était comme notre étude de quelques mois seulement. Les concentrations des tests cutanés aux pénicillines ainsi que leurs critères de positivité présentaient de légères

disparités mais cela restait tout de même assez homogène dans son ensemble et relativement semblable à notre étude.

Cependant, la concentration maximale des tests cutanés aux céphalosporines constitue probablement la donnée la plus importante à comparer car elle représente logiquement un des véritables piliers de la valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines de notre étude. En effet, une baisse des concentrations maximales recommandées des tests cutanés aux céphalosporines ne peut que diminuer leur sensibilité et de fait ne peut qu'altérer leur VPN en augmentant potentiellement la population de patients faussement négatifs aux tests cutanés. A l'inverse, une hausse des concentrations des tests cutanés aux céphalosporines ne pourrait qu'améliorer leur sensibilité et par conséquent leur VPN également. Ce constat est sous-tendu par l'absence de réaction d'irritation lors de l'augmentation des concentrations utilisées pour les tests cutanés.

La récente majoration à 20 mg/ml de la concentration maximale recommandée pour tester le Zinnat® et la Rocéphine® s'appuie principalement sur un travail de Testi et al. En 2010, cette étude avait notamment constaté que les PT et IDR réalisés à cette concentration maximale de 20 mg/ml n'avaient entraîné aucune irritation cutanée chez 31 et 215 patients testés respectivement à la Rocéphine® et au Zinnat® (42). Cette posologie maximale de 20 mg/ml ne semble donc pas être plus irritante que celle de 2 mg/ml et n'engendrerait donc pas de faux positifs.

Comparativement à la nôtre, les trois études aux effectifs les plus faibles utilisaient des concentrations plus fortes et parfois même supérieures aux normes actuelles de 20 mg/ml récemment majorées (19). Les deux études prospectives de Romano et al. en 2004 et 2018 possédaient les effectifs de patients les plus importants et avaient toutes deux une concentration maximale en PT et IDR pour les deux céphalosporines identique à notre étude soit 2 mg/ml.

L'ensemble des patients de ces 5 études avec ces tests cutanés négatifs aux différentes concentrations de céphalosporines a néanmoins pu bénéficier de tests de provocation au Zinnat® et à la Rocéphine® sans manifester de réaction allergique (32–36).

Tout patient présentant une hypersensibilité immédiate IgE médiée aux pénicillines prouvée par un test positif à au moins l'Amoxicilline ou la Pénicilline G et ayant des tests cutanés négatifs aux deux céphalosporines Zinnat® et Rocéphine® requiert actuellement un test de provocation à chacune de ces molécules. Au regard des résultats de notre étude et des

observations faites dans les études précitées, il est proposé pour cette catégorie de patient la réintroduction d'une unique céphalosporine : la Rocéphine® (32–36).

Si le patient tolère la Rocéphine® lors du test de provocation, l'absence d'allergie à cette molécule est donc prouvée. Il n'y a donc pas d'allergie à la seule structure commune avec les pénicillines soit le noyau bêta-lactame. Le test cutané au Zinnat® étant négatif et cette céphalosporine ne possédant pas de chaînes latérales en commun avec les pénicillines tout comme la Rocéphine®, l'autorisation de sa consommation sans réalisation de test de provocation préalable paraît donc adapté au vu des résultats de notre étude et des travaux préexistants (32–36).

Il est ensuite pertinent de s'interroger sur les autres céphalosporines que l'on pourrait autoriser en alternative thérapeutique. L'absence d'allergie au noyau bêta-lactame étant prouvée par la bonne tolérance de la Rocéphine®, il paraît donc licite de pouvoir autoriser toute céphalosporine ne possédant aucune chaîne latérale en commun avec celle d'une pénicilline. Partant de ce principe, des études ont examiné la tolérance d'autres céphalosporines ne possédant aucune chaîne latérale en commun avec les pénicillines chez des patients allergiques IgE médiés prouvés aux pénicillines. L'étude de Novalbos et al. de 2001 avaient, outre le Zinnat® et la Rocéphine®, également testé la Céfazoline. La Céfazoline est une céphalosporine de première génération notamment très utile dans le milieu chirurgical en prophylaxie d'infection post opératoire et ne possède pas de chaînes latérales en commun avec celle des pénicillines. Les 36 patients allergiques IgE médiés aux pénicillines avaient bénéficié de tests cutanés à cette céphalosporine à la concentration maximale de 25 mg/ml (légèrement supérieure aux recommandations actuelles de 20 mg/ml). Ces 36 tests s'étaient néanmoins tous révélés négatifs et l'ensemble des tests de provocation à cette molécule furent tolérées (34). En 2020, une nouvelle étude prospective de Romano et al. a examiné la tolérance de la Céfazoline et du Ceftibuten (une céphalosporine de troisième génération non commercialisée en France de même sans chaînes latérales communes avec celle des pénicillines) chez des patients de même allergiques prouvés aux pénicillines. 129 patients ont présenté des tests cutanés négatifs à ces deux céphalosporines et l'ensemble de cette population a toléré ces deux molécules (43).

Quand ces tests cutanés à ces céphalosporines sont négatifs, la tolérance de leurs réintroductions est donc excellente. Cependant, des études constatent des tests cutanés aux céphalosporines parfois positifs témoignant alors d'une sensibilisation croisée contre-indiquant toute prise ultérieure de ces molécules (35,36).

Ainsi, dans l'étude de Romano et al. en 2004, parmi le groupe initial de 128 patients confirmés allergiques IgE médiés aux pénicillines, 5 patients ont présenté des tests cutanés positifs à des céphalosporines sans chaînes latérales communes aux pénicillines. Parmi les tests cutanés de ces 5 patients, 3 étaient positifs à la Rocéphine®, 2 au Zinnat®, 2 au Fortum® et 2 au Claforan®. Les concentrations maximales utilisées pour les tests cutanés de ces 4 céphalosporines étaient de 2 mg/ml (35). Sur les 252 patients allergiques IgE médiés aux pénicillines constituant l'échantillon initial de l'étude de Romano et al. de 2018, 7 patients ont présenté des tests cutanés positifs à des céphalosporines sans chaînes latérales communes (6 tests positifs à la Rocéphine®, 2 au Zinnat® et 3 au Claforan®). Les doses maximales utilisées étaient de même de 2 mg/ml (36). Parmi les 131 patients de l'étude de Romano et al. de 2020 ayant une hypersensibilité IgE médiée prouvée aux pénicillines, 1 patient a de même présenté des tests cutanés positifs au Ceftributen et à la Céfazoline à la concentration de 2 ou 20 mg/ml (43).

Bien que d'occurrence rare chez ces populations de patients, des tests cutanés à ces céphalosporines se sont donc tout de même révélés positifs à des concentrations non irritantes. Ces patients prouvés allergiques IgE médiés aux pénicillines ont donc présenté une sensibilisation IgE médiée à ces céphalosporines telles le Zinnat®, la Rocéphine®, le Fortum®, le Claforan®, le Ceftributen ou la Céfazoline ne possédant aucune chaîne latérale commune avec celle des pénicillines (35,36,43).

En dehors de l'exceptionnelle allergie au noyau bêta-lactame, la présence d'une sensibilisation IgE médiée à ces céphalosporines sans chaînes latérales communes avec celle des pénicillines chez ces patients allergiques IgE médiés prouvés aux pénicillines repose sur un mécanisme encore incertain.

Il existe deux hypothèses principales expliquant actuellement cette cosensibilisation au sein de la famille des bêta-lactamines : 1) le cumul de sensibilisation à deux épitopes différents 2) la présence d'un épitope commun encore non identifié/identifiable. En effet, ce dernier pourrait apparaître après la réaction d'hapténisation (40). Actuellement, aucune étude n'a pu privilégier l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Autoriser la consommation de ces céphalosporines sans tests cutanés préalables chez des patients présentant une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines associée quand bien même à un test de provocation négatif à la Rocéphine® ne paraît actuellement pas assez précautionneux. Il semble donc peut être plus prudent d'explorer systématiquement par test

cutané toute céphalosporine sans aucune chaîne latérale commune avec les pénicillines (Zinnat® ou Céfazoline par exemple) que l'on souhaiterait réintroduire chez des patients allergiques IgE médiés prouvés aux pénicillines et ayant un test de provocation à la Rocéphine® négatif. Bien que les performances des tests cutanés immédiats aux céphalosporines (Se, Sp, VPP, VPN) soient moins bien établies que celles des tests aux pénicillines, tester chacune de ces céphalosporines hormis la Céfépime à la posologie maximale de 20 mg/ml recommandée depuis novembre 2019 par l'EEACI paraît donc peut-être plus adapté (19,44). L'EEACI a préconisé cette concentration maximale de 20 mg/ml en s'appuyant notamment sur l'absence de survenue d'irritation cutanée chez tout de même 31 et 215 patients testés respectivement à la Rocéphine® et au Zinnat® (42). Un test cutané positif jusqu'à cette concentration maximale permettrait probablement de déceler une réelle sensibilisation IgE médiée à la céphalosporine testée et par conséquent obligerait à sa proscription à vie. A l'inverse, un test cutané négatif pourrait établir l'autorisation de sa consommation sans réalisation de test de provocation préalable sous réserve d'une meilleure caractérisation des performances des tests cutanés aux céphalosporines avec cette concentration.

Concernant la nécessité d'un test de provocation à la Rocéphine®, son arrêt sera peut-être amené un jour à être discuté à moyen terme après avoir mené des études cliniques prospectives en double aveugle. En effet, chez les patients confirmés allergiques IgE médiés aux pénicillines, la littérature nous a démontré l'excellente tolérance de sa réintroduction quand son test cutané était négatif (34–36). La majorité de ces patients avait été testée à une concentration maximale de 2 mg/ml. La majoration à 20 mg/ml de cette posologie maximale ne pourra de plus qu'améliorer la sensibilité et de fait aura un impact qui ne pourra être que positif sur la VPN de ce test cutané.

Conclusion

Notre étude rétrospective monocentrique sur 100 patients présentant une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines constate que la valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines Zinnat® et Rocéphine® est donc de 100% et 99% respectivement. Nous en concluons donc que la négativité des tests cutanés à la Rocéphine® et au Zinnat® chez des patients réellement allergiques aux pénicillines (TC positifs à au moins une molécule) permet de prédire de manière fiable l'absence de réactivité croisée au noyau bêta-lactame. Par conséquent, un test de réintroduction orale ou intraveineuse unique à une céphalosporine n'ayant pas de chaîne latérale commune avec les pénicillines A ou G (par exemple la Rocéphine®) apparaît donc nécessaire et suffisant pour affirmer l'absence de sensibilisation au noyau bêta-lactame en pratique courante et ainsi autoriser les céphalosporines de deuxième génération et supérieure ainsi que la Céfazoline (C1G ne présentant pas de réactivité croisée avec les pénicillines A et G) sans test de réintroduction préalable. Toutefois, il est décrit des sensibilisations/réactions isolées à des céphalosporines sans réactivité au noyau bêta-lactame. Bien que l'épidémiologie de ces cosensibilisations semble rare, une vigilance s'impose en pratique courante ce d'autant que la réaction initiale ait été sévère. Des études prospectives avec des effectifs de patients plus importants sont donc nécessaires pour amener à un changement de pratique sécuritaire à la fois pour le patient et les praticiens.

Bibliographie :

1. Renaudin J-M, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. juill 2013;68(7):929-37.
2. Pumphrey RS, Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet*. 3 avr 1999;353(9159):1157-8.
3. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R, Topaz M, Bates DW, Blumenthal KG, et al. Drug-induced Anaphylaxis Documented in Electronic Health Records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. janv 2019;7(1):103-11.
4. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. déc 2014;134(6):1318-1328.e7.
5. Colas L. Anaphylaxie et Choc Anaphylactique. In: *Traité de médecine volume 2*. TDM Editions. Paris; 2020. p. S20-P01-C01.
6. Surtees SJ, Stockton MG, Gietzen TW. Allergy to penicillin: fable or fact? *BMJ*. 4 mai 1991;302(6784):1051-2.
7. Macy E, Ngor E. Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. juin 2013;1(3):258-263.
8. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. juin 2011;22(4):411-8.
9. Pouessel G, Winter N, Lejeune S. Oral challenge without skin testing in children with suspected non-severe betalactam hypersensitivity. *Pediatric Allergy and Immunology*. juin 2019;30(4):488-90.
10. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: From clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):235-244.e3.
11. 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*. juin 2017;5(3):813-5.
12. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. avr 2003;33(4):501-6.
13. 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.

14. 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;361:2400.
15. 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 2018;66(3):329-36.
16. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. sept 2001;56(9):850-6.
17. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. févr 2009;64(2):183-93.
18. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. oct 2003;58(10):961-72.
19. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J-C, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-15.
20. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 1981;68(3):171-80.
21. Macy E, Schatz M, Lin C, Poon K-Y. The Falling Rate of Positive Penicillin Skin Tests from 1995 to 2007. *Perm J*. 2009;13(2):12-8.
22. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mai 1999;103(5):918-24.
23. Park MA, Solensky R, Khan DA, Castells MC, Macy EM, Lang DM. Patients with positive skin test results to penicillin should not undergo penicillin or amoxicillin challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mars 2015;135(3):816-7.
24. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*. déc 2011;66 Suppl 6:vi3-12.
25. Coenen S, Ferech M, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe. *J Antimicrob Chemother*. août 2006;58(2):413-7.
26. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother*. août 2006;58(2):408-12.
27. Picard M, Robitaille G, Karam F. Cross-Reactivity to Cephalosporins and Carbapenems in Penicillin-Allergic Patients: Two Systematic Reviews and Meta-Analyses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. déc 2019;7(8):2722-38.

28. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber P a. J, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. févr 2015;45(2):300-27.
29. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. mai 2014;112(5):404-12.
30. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*. mars 2016;16(3):24.
31. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. févr 2018;6(1):72-81.e1.
32. Martinez Tadeo JA, Perez Rodriguez E, Almeida Sanchez Z, Callero Viera A, Garcia Robaina JC. No Cross-Reactivity With Cephalosporins in Patients With Penicillin Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):216-7.
33. Meng J, Thursfield D, Lukawska JJ. Allergy test outcomes in patients self-reported as having penicillin allergy: Two-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(3):273-9.
34. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombín C, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy*. mars 2001;31(3):438-43.
35. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Guéant J-L. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 6 juill 2004;141(1):16-22.
36. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Quaratino D, Gaeta F. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2018;6(5):1662-72.
37. Barbaud A, Weinborn M, Garvey LH, Testi S, Kvedariene V, Bavbek S, et al. Intradermal Tests With Drugs: An Approach to Standardization. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:156.
38. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ*. 1968;38(2):159-88.
39. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-García JA, Juárez C, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy*. févr 2002;32(2):270-6.
40. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 11 déc 2019 [cité 13 août 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1807761>
41. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457-71.

42. Testi S, Severino M, Iorno ML, Capretti S, Ermini G, Macchia D, et al. Nonirritating concentration for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(2):171-2.
43. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Zaffiro A, Quaratino D, Gaeta F. Tolerability of Cefazolin and Ceftributen in Patients with IgE-Mediated Aminopenicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2020;8(6):1989-1993.e2.
44. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicer B, Blumenthal K, Castells M, et al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* oct 2019;7(7):2105-14.

Annexe :

Tableau E1 : Classification d'une réaction de l'anaphylaxie selon Ring et Messmer.

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

Cette classification permet de coter les réactions allergiques immédiates selon le nombre et l'intensité des symptômes.

Le grade 1 correspond à une atteinte strictement cutanéomuqueuse. Le grade 2 équivaut lui à une atteinte d'au moins deux appareils mais d'intensité modérée. Le grade 3 est le témoin d'une atteinte sévère d'au moins un organe. Le grade 4 avec l'arrêt cardiaque représente le stade ultime de cette classification.

Tableau E2 : Délai entre la réaction allergique et la réalisation des tests cutanés immédiats.

Variable	Total
Délai entre réaction allergique et réalisation des tests cutanés immédiats	
_ Connu (%)	96 (96%)
_ Non connu (%)	4 (4%)
_ Moyenne [étendue], en mois	20 [0 -413]
_ Ecart type	67,3
Parmi les 96 patients dont le délai est connu	
_ Délai > 12 mois (%)	13 (13,5%)
_ 6 mois < Délai ≤ 12 mois (%)	19 (19,8%)
_ 3 mois < Délai ≤ 6 mois (%)	21 (21,9%)
_ Délai ≤ 3 mois (%)	43 (44,8%)

ETUDE DE LA VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE DES TESTS CUTANES IMMEDIATS AUX DEUX CEPHALOSPORINES ZINNAT ET ROCEPHINE CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE ALLERGIE IMMEDIATE IGE MEDIEE PROUVEE AUX PENICILLINES

Par Nicolas GUERZIDER

INTRODUCTION. Les pénicillines représentent une des principales familles médicamenteuses responsables d'anaphylaxie aux antibiotiques. La mise en évidence d'une hypersensibilité immédiate IgE médiée à ces médicaments repose principalement sur la réalisation de tests cutanés immédiats. La confirmation d'une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines impose leur proscription à vie et la recherche d'alternative thérapeutique parmi les céphalosporines en l'absence de réactivité croisée au noyau bêta-lactame. Les céphalosporines présentant le plus faible taux de sensibilisation croisée IgE médiée avec les pénicillines sont celles ne possédant aucune chaîne latérale en commun avec celle des pénicillines (par exemple Rocéphine® et Zinnat®). Les études explorant la tolérance de ces céphalosporines lorsque leurs tests cutanés sont négatifs chez ces patients souffrant d'hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines se révèlent rassurantes. L'objectif principal de notre étude est de déterminer la valeur prédictive négative des tests cutanés au Zinnat® et à la Rocéphine® chez des patients présentant une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines confirmée afin de prédire la réactivité au noyau bêta-lactame et ainsi ne proposer qu'une seule réintroduction à une céphalosporine sans chaîne latérale commune avec les pénicillines A et G.

MATERIEL ET METHODES. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service d'allergologie du CHU de Nantes. Le recrutement des patients s'est déroulé de mai 2008 à fin décembre 2017. Les patients recrutés avaient tous une hypersensibilité immédiate IgE médiée aux pénicillines prouvée par un test cutané immédiat positif à au moins l'Amoxicilline ou la Pénicilline G. Ils présentaient de même des tests cutanés immédiats négatifs au Zinnat® et à la Rocéphine®. Ils devaient avoir bénéficié en hôpital de jour d'un test de provocation au Zinnat® et à la Rocéphine® ou sinon d'un unique test de provocation positif au Zinnat® ou à la Rocéphine®.

RESULTAT. Une population de 100 patients a été incluse. La valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines s'est révélée de 99% et 100% respectivement pour la Rocéphine® et le Zinnat®.

CONCLUSION. Notre étude rétrospective monocentrique sur 100 patients présentant une hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines constate que la valeur prédictive négative des tests cutanés aux céphalosporines Zinnat® et Rocéphine® est donc de 100% et 99% respectivement. Nous en concluons donc que la négativité des tests cutanés à la Rocéphine® et au Zinnat® chez des patients réellement allergiques aux pénicillines (TC positifs à au moins une molécule) permet de prédire de manière fiable l'absence de réactivité croisée au noyau bêta-lactame. Par conséquent, un test de réintroduction orale ou intraveineuse unique à une céphalosporine n'ayant pas de chaîne latérale commune avec les pénicillines A ou G (par exemple la Rocéphine®) apparaît donc nécessaire et suffisant pour affirmer l'absence de sensibilisation au noyau bêta-lactame en pratique courante et ainsi autoriser les céphalosporines de deuxième génération et supérieure ainsi que la Céfazoline (C1G ne présentant pas de réactivité croisée avec les pénicillines A et G) sans test de réintroduction préalable. Toutefois, il est décrit des sensibilisations/réactions isolées à des céphalosporines sans réactivité au noyau bêta-lactame. Bien que l'épidémiologie de ces cosensibilisations semble rare, une vigilance s'impose en pratique courante ce d'autant que la réaction initiale ait été sévère. Des études prospectives avec des effectifs de patients plus importants sont donc nécessaires pour amener à un changement de pratique sécuritaire à la fois pour le patient et les praticiens.

Mots clés : Allergie aux pénicillines, réactivité croisée aux bêta-lactamines, réactivité croisée aux céphalosporines, valeur prédictive négative des tests cutanés.