



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription **Pharmacie**



N° de thèse :

THÈSE

présentée
à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État de

Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 30 juin 2016

par

FOREST Gwennola

née le 25 avril 1992 à Nevers (58)

**PROTOCOLES DE REINTRODUCTION DES BETA-LACTAMINES
AU CHU DE DIJON : VERS UNE HARMONISATION DES PRATIQUES**

JURY:	Pr TAN Kimny	(Président)
	Dr COLLET Evelyne	(Directeur)
	Dr ADAM Héloïse	(Co-Directeur)



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription **Pharmacie**



N° de thèse :

THÈSE

présentée
à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État de

Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 30 juin 2016

par

FOREST Gwennola

née le 25 avril 1992 à Nevers (58)

**PROTOCOLES DE REINTRODUCTION DES BETA-LACTAMINES
AU CHU DE DIJON : VERS UNE HARMONISATION DES PRATIQUES**

JURY:	Pr TAN Kimny	(Président)
	Dr COLLET Evelyne	(Directeur)
	Dr ADAM Héloïse	(Co-Directeur)

UFR des Sciences de Santé – Pharmacie
Année 2015/2016
Vice-Doyen : M. ARTUR Yves



Professeurs :

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimny
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

BELON Jean-Paul
ROCHETTE Luc

Pharmacologie
Physiologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOU Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radio-pharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et économie de la santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



Note

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

Au président du jury :

Le Docteur Kimny TAN, professeur de chimie thérapeutique à la faculté de pharmacie de Dijon

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A mes co-directrices de thèse :

Le Docteur Evelyne COLLET, dermatologue au CHU de Dijon

Pour m'avoir proposé ce sujet et accepté de diriger mon travail, pour son aide, ses compétences en allergologie, sa disponibilité et sa confiance accordée.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Le Docteur Héloïse ADAM, pharmacien assistant à la PUI du CHU de Dijon

Pour avoir accepté de codiriger mon travail, pour ses propositions, son soutien, sa disponibilité, ses nombreuses relectures et ses précieux conseils dans la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Je remercie tous les membres du jury pour leur évaluation de mon travail.

Je tiens à remercier également :

Le Professeur Philippe BONNIAUD, chef de service de pneumologie au CHU de Dijon, pour son accueil dans le service hospitalier au cours de mon année hospitalo-universitaire et pour m'avoir confié ce sujet lors de la réalisation de mon mémoire en 5^{ème} année de pharmacie.

Les docteurs en pharmacie du CHS La Chartreuse, Florence BEYE, et du CHU de Dijon, Véronique JOST, mes tutrices en 2015, pour leur soutien et leur accompagnement tout au long de mon année hospitalo-universitaire à Dijon.

Les équipes soignantes des services de dermatologie et de pneumologie, pour leur accueil pendant mes stages hospitaliers.

Les membres de la Fédération d'allergologie de Dijon, pour leur accueil au cours des réunions mensuelles et pour leur partage d'expériences en allergologie.

Dédicaces et remerciements

Je remercie :

L'équipe de la pharmacie SAINT PIERRE à Dijon, pour m'avoir encadré durant mon stage officinal de sixième année.

Mme Rebecca CHAMBERLAIN, coach formatrice à Dijon, pour son coaching et son aide au cours de cette année.

Dédicaces :

A mes parents, pour votre immense soutien et votre écoute tout au long de ma scolarité. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis. Merci de m'avoir appris à persévérer. Vous avez toujours cru en moi et avez su me rassurer dans les moments difficiles.

A ma sœur Eloïse, pour ton soutien, ton optimisme et pour nos conversations distrayantes qui m'ont toujours fait du bien.

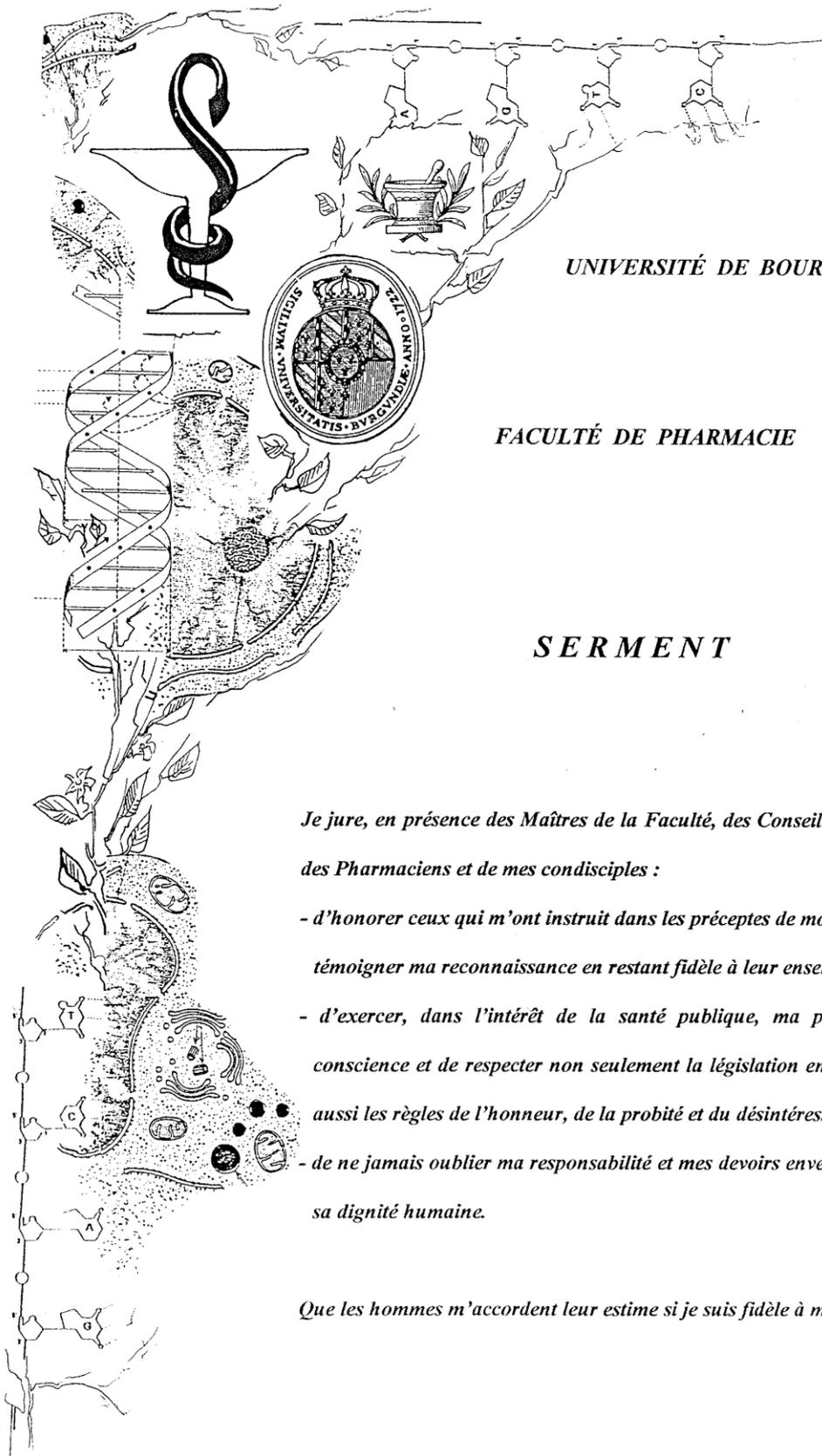
A ma petite Lorena, pour ton réconfort et ta présence apaisante.

A mes amies de pharma, Anne-Laure, Elodie, Sandy, Mylène... pour tous les très bons moments partagés ensemble en ces six années d'études.

A ma coloc Charlène, j'ai vraiment passé deux années superbes avec toi. Merci pour ton soutien et ta gentillesse.

A ma famille : mes grands-mères, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, pour votre bienveillance.

A toutes les personnes présentes à mes côtés et m'ayant soutenue tout au long de cette année riche en émotions.



UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE

FACULTÉ DE PHARMACIE

SERMENT

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,*
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,*
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Table des matières

Table des matières	8
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations.....	12
Introduction	15
1. Toxidermies aux bêta-lactamines : généralités	17
1.1 Allergie médicamenteuse : quelques rappels.....	17
1.2 Cas de l'allergie aux bêta-lactamines	20
1.2.1 Epidémiologie.....	21
1.2.2 Mécanisme d'hypersensibilité allergique aux BL.....	22
1.2.3 Signes cliniques	24
1.2.4 Réactions croisées	25
1.2.5 Chez l'enfant.....	27
1.3 Prise en charge d'une allergie aux bêta-lactamines	28
1.3.1 Les différentes étapes	28
1) Histoire clinique	28
2) Estimation de l'imputabilité médicamenteuse.....	29
3) Bilan allergologique.....	30
4) Schéma récapitulatif de la prise en charge d'une allergie aux BL:	36
1.3.2 Déroulement du test de réintroduction	38
2. Les réintroductions des bêta-lactamines au CHU de Dijon : vers une harmonisation des pratiques 42	
2.1 Objectif.....	42

2.2	Matériel et méthode	42
2.3	Résultats	45
2.3.1	Etat des lieux	45
2.3.1.1	Réintroduction des BL	45
2.3.1.2	En dermatologie	45
2.3.1.3	En pneumologie.....	48
2.3.1.4	En pédiatrie	49
2.3.2	Elaboration de protocoles de réintroduction de bêta-lactamines.....	50
2.3.2.1	Protocoles de réintroduction de BL existant dans la littérature	50
1)	Adultes	50
2)	Enfants	54
3)	Fiche d'information des patients.....	62
2.3.2.2	Protocoles de réintroduction de BL proposés	64
2.4	Discussion.....	72
CONCLUSIONS.....		80
Bibliographie.....		81
Annexes.....		86
Annexe I : Classification des bêta-lactamines, adaptée de Vidal.fr, consultée en juin 2016		86
Annexe II : Questionnaire ENDA/EAACI, P. Demoly et al, 1999		86
Annexe III : Algorithmes court et long pour le diagnostic d'une HSI aux BL, tiré de Torres et al, Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics, 2003		90
Annexes IV : Algorithme du diagnostic d'une HSR aux BL, tiré de Romano et al, Diagnosis of non immediate reactions to beta-lactam antibiotics, 2004.....		91
Annexe V : Fiche d'information à destination du patient sur les modalités de l'examen de réintroduction de la BL actuellement en service de dermatologie du CHU de Dijon		92
Annexe VI : Proposition d'une lettre d'information sur les modalités de l'examen de réintroduction de la BL pour le service de pédiatrie du CHU de Dijon		93

Liste des figures

Figure 1. Noyau Bêta-lactame	20
Figure 2. Classes d'antibiotiques à base d'anneau bêta-lactame, tiré de Rev Med Suisse 8 : 836-42 (Comte et al, 2012).....	21
Figure 3. Déterminants antigéniques des pénicillines, tiré de la revue Médecine/Sciences 2003 ; 19 : 327-36, Demoly et al.	23
Figure 4. Critères de positivité des patchs tests, tiré de Lecture des tests épicutanés, Vigan, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2009 (44)	32
Figure 5. Arbre décisionnel décrivant la prise en charge d'un patient pour lequel une réaction allergique à une bêta-lactamine est suspectée	36
Figure 6. Protocole de réintroduction de l'amoxicilline actuellement utilisé en dermatologie au CHU de Dijon, accessible aux médecins du service sur <i>DxCare</i>	46
Figure 7. Protocoles de réintroduction de la ceftriaxone et de la céfotaxime actuellement utilisés en dermatologie au CHU de Dijon, accessibles aux médecins du service sur <i>DxCare</i>	47

Liste des tableaux

Tableau I. Classification des réactions d'hypersensibilité selon Gell et Coombs, et WJ Pichler, adapté de Mirakian et al, 2015 (11)	18
Tableau II. Facteurs de risque de développement de réactions allergiques médicamenteuses, adapté de Mirakian et al (BSACI, 2009 et 2015) (14, 15)	19
Tableau III. Séquence de dosages croissants de quelques bêta-lactamines au cours du test de réintroduction, tiré de Richter et al (Clinical and Experimental Allergy, BSACI, 2013)	51
Tableau IV. Synthèse des protocoles de réintroduction de BL chez l'enfant retrouvés dans la littérature.	61

Liste des abréviations

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

BL: bêta-lactamine

BSACI: British society for allergy and clinical immunology

CD4/CD8: cluster de différenciation 4 ou 8 (à la surface des lymphocytes)

CHS : centre hospitalier spécialisé

CHU: centre hospitalier universitaire

CXCL-8 : nomenclature de l'interleukine 8

DCI: dénomination commune internationale

DMP: dossier médical personnel

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EAACI: European academy of allergy and clinical immunology

EMP: exanthème maculo-papuleux

ENDA: European network on drug allergy

Fas-L: Fas-Ligand

GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor

G: gramme

G5: glucose à 5 %

HAS : Haute Autorité de Santé

HSI : hypersensibilité immédiate

HSR : hypersensibilité retardée

IDR : intradermoréaction

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IFN: interféron

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

IV : intraveineuse

L : litre

LT : lymphocyte T (thymus)

MDM : mélange de déterminants mineurs

Mg : milligramme

MNI : mononucléose infectieuse

NP : Non Précisé

O₂ : dioxygène

ORL : oto-rhino-laryngologie

PEAG : pustulose aiguë exanthématique généralisée

PPL : pénicilloyl-polylysine

PUI : pharmacie à usage intérieur

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

SJS: syndrome de Stevens-Johnson

TA: tension artérielle

Th: lymphocyte T helper

TNF: tumor necrosis factor

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Introduction

L'allergie aux bêta-lactamines (BL) est fréquemment rapportée par les patients et fait l'objet d'une littérature abondante. Or, dans la plupart des cas, elle n'est pas avérée.

Etre « étiqueté allergique aux bêta-lactamines » implique alors un manque thérapeutique important pour le patient.

Cette classe médicamenteuse, active sur la plupart des germes courants, est en effet nécessaire pour traiter les infections bactériennes majeures, notamment les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) : angine, otite moyenne aiguë, sinusites aiguës..., broncho-pulmonaires (pneumonies) et cutanées ou sous-cutanées : érysipèle, impétigo chez l'adulte et l'enfant.

Elle constitue aussi la famille la plus utilisée en antibioprophylaxie et en antibiothérapie depuis plus de 60 ans et représente près de 75% des prescriptions d'antibiotiques (1). Les BL sont couramment utilisées en première intention dans un grand nombre de pathologies.

De plus, leur coût est relativement faible et l'émergence de résistance bactérienne moindre, si nous les comparons à d'autres classes d'antibiotiques. (2)

Les possibles conséquences du diagnostic par excès d'allergie aux BL sont donc l'utilisation d'alternatives moins adaptées au spectre bactérien, un surcoût et l'émergence de résistances. (2)

Ainsi, il importe de s'assurer de la réalité de ce type d'allergie et de tenir compte des réactions croisées. Plusieurs étapes sont nécessaires pour documenter une allergie aux BL :

- Authentifier la réaction allergique par un examen clinique soigneux et des photographies
- Etablir la chronologie des prises médicamenteuses et l'imputabilité de la BL
- Effectuer les tests cutanés. Ceux-ci sont relativement bien standardisés.
- Savoir proposer un test de réintroduction au patient sous certaines conditions

Seul un diagnostic formel d'allergie à une BL permet de mettre en place des mesures de prévention et de traitement adaptées. (3)

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux tests de réintroduction aux BL afin de proposer un protocole standardisé au CHU de Dijon.

**I. TOXIDERMIES AUX
BETA-LACTAMINES : GENERALITES**

1. Toxidermies aux bêta-lactamines : généralités

1.1 Allergie médicamenteuse : quelques rappels

Une allergie médicamenteuse est définie comme tout effet secondaire dû à un médicament où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés dirigés contre ce médicament. (4)

Elle concerne 5% des patients dits hypersensibles aux médicaments. (5)

Les atteintes cutanées immunoallergiques, qu'elles soient immédiates ou retardées, sont appelées toxidermies : il s'agit de complications cutané-muqueuses secondaires à l'administration de médicaments, quelle que soit la voie d'administration.

En 1966, Levine a proposé une classification des réactions d'hypersensibilité (HS) basée sur le délai d'apparition de la réaction. La réaction immédiate survient dans l'heure qui suit l'administration du médicament, la réaction retardée apparaît au moins 72 heures après la prise médicamenteuse, et une réaction constatée entre la première heure et 72 heures est dite « accélérée ». (6)

En 2001, l'European Academy of allergy and clinical immunology (EAACI) propose de classer ces hypersensibilités en fonction de l'implication ou non des immunoglobulines E (IgE). Ainsi, on distinguera les réactions d'hypersensibilité allergique IgE médiées et les réactions d'hypersensibilité allergique non IgE médiées. (7)

Actuellement, il existe quatre types de réaction d'hypersensibilité possible qui ont été définis anciennement par Gell et Coombs (Tableau I). Les allergies médicamenteuses sont le plus fréquemment de 2 types : immédiate, réaction médiée par des anticorps de type IgE (type I) ou bien retardée, à médiation lymphocytaire (type IV). (8, 9)

En 2003, WJ Pichler complète ce tableau en proposant une classification plus précise de l'hypersensibilité de type IV (10). C'est cette dernière classification qui est retenue.

Tableau I. Classification des réactions d'hypersensibilité selon Gell et Coombs, et WJ Pichler, adapté de Mirakian et al, 2015 (11)

	Type de réaction	Délai d'apparition	Mécanisme immunologique	Exemples de signes cliniques
Type I	Immédiate	0 à 1 heure	IgE	Choc Anaphylactique Angioedème/Hypotension/Tachycardie Bronchospasme Urticaire
Type II	Cytotoxique	Environ 6 heures	IgG et complément	Cytopénie
Type III	Complexe immun	24 heures à 3 semaines	IgG-IgM	Glomérulonéphrite Maladie sérique Vascularites
Type IV	Hypersensibilité retardée	> 48-72h	Cellule T	
IVa	Th1 activant monocytes/macrophages via IFN- γ et TNF- α			Dermatite de contact, eczéma
IVb	Th2 entraînant une inflammation (recrutement des éosinophiles) via IL-4 et 5			Exanthème maculo-papuleux (EMP) ou bulleux, DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques CD4 et CD8 (via perforine, granzyme B, FAS-L) entraînant l'apoptose des kératinocytes			Dermatite de contact, exanthèmes maculo-papuleux, pustuleux et bulleux, Syndrome Stevens-Johnson (SJS) Nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell)
IVd	Cellules T recrutant et activent les neutrophiles via CXCL-8, GM-CSF			Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG)

L'hypersensibilité immédiate (HSI) survient dans l'heure qui suit la prise de médicaments et peut se manifester par un érythème, une urticaire, un angioedème, une rhinite, des nausées et vomissements, une diarrhée, un malaise voire un choc anaphylactique. L'HSI est due à l'activation des mastocytes et basophiles entraînant la libération d'histamine et d'autres amines vasoactives.

L'hypersensibilité retardée (HSR) survient quelques heures ou jours après la prise de médicaments. Elle est due à l'activation des lymphocytes T et à l'infiltration de leucocytes. L'HSR peut se manifester par un EMP, une érythrodermie, une éruption bulleuse, un syndrome de Lyell ou un SJS, une PEAG ou un DRESS. (5)

Ces réactions doivent être distinguées des hypersensibilités médicamenteuses non allergiques qui font référence à tout effet secondaire d'allure allergique, souvent très

semblable, mais où la nature immunologique de la réaction ne peut être prouvée : on parle alors de pseudo-allergie. (4)

Elles concernent 95% des patients ayant développé une réaction initiale d'allure allergique au médicament. (5)

Il s'agit en fait d'effets pharmacologiques de ces médicaments. Plusieurs mécanismes sont impliqués : histamino-libération non spécifique, activation du complément, dégranulation directe des mastocytes...(12) La sensibilité à l'effet des médicaments dépend des individus ainsi que d'autres facteurs comme les infections, la fièvre, l'asthénie par exemple. (5)

Il est ainsi important de différencier les vraies réactions allergiques, potentiellement sévères et contre-indiquant définitivement le médicament, des réactions pseudo-allergiques encore appelées intolérances, parfois graves mais pour lesquelles le pronostic vital est rarement mis en jeu et où la reprise du médicament peut être discutée. En cas de pseudo-allergie, les tests cutanés sont par ailleurs souvent inopérants. (13)

Certaines publications indiquent les possibles facteurs de risque d'allergie médicamenteuse (Tableau II). Le facteur de risque majeur est l'antécédent d'une précédente réaction au même médicament ou à un médicament potentiellement à risque d'allergie croisée.

Nous avons résumé les autres facteurs de risque retenus dans la littérature (Tableau II).

Tableau II. Facteurs de risque de développement de réactions allergiques médicamenteuses, adapté de Mirakian et al (BSACI, 2009 et 2015) (14, 15)

Relatif au patient	Âge Sexe Génétique Pathologies concomitantes	Jeunes adultes > nourrissons, personnes âgées Femmes > Hommes Atopie peut entraîner des réactions plus sévères Polymorphisme génétique Virus (VIH, herpès, MNI) mucoviscidose (usage fréquent d'antibiotiques)
Relatif au médicament	Chimie Voie d'administration Dose	Cycle bêta-lactame, AINS, molécules de haut poids moléculaire (>1000 daltons), haptènes... Topique > orale/parentérale Traitement séquentiel > dose unique prolongée ou importante

1.2 Cas de l'allergie aux bêta-lactamines

Les antibiotiques sont parmi les classes de médicaments le plus souvent impliquées dans les réactions allergiques. Les classes d'antibiotiques les plus souvent associées à des réactions allergiques sont les pénicillines, les céphalosporines et les macrolides. (11)

En ce qui concerne les bêta-lactamines (BL), les quatre types de réaction précédemment cités peuvent survenir, toutefois les types I et IV sont les plus fréquents. (9)

Appartiennent à la famille des BL les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes, les monobactames et les inhibiteurs des bêta-lactamases (Annexe I). Ces molécules sont synthétisées à partir d'un noyau commun (cycle bêta-lactame) mais présentent des différences au sein de leurs chaînes latérales (Figures 1 et 2).

Les pénicillines, également appelées pénames comportent un noyau thiazolidine à côté du cycle bêta-lactame. Selon la nature des chaînes latérales, on distingue différents sous-groupes de pénicillines (Annexe I).

Les céphalosporines possèdent un noyau thiazine associé au cycle bêta-lactame.

Le noyau de base des carbapénèmes associe un cycle bêta-lactame à un noyau péname.

Le noyau des monobactames est limité au cycle bêta-lactame. (6)

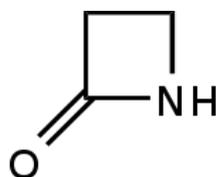


Figure 1. Noyau Bêta-lactame

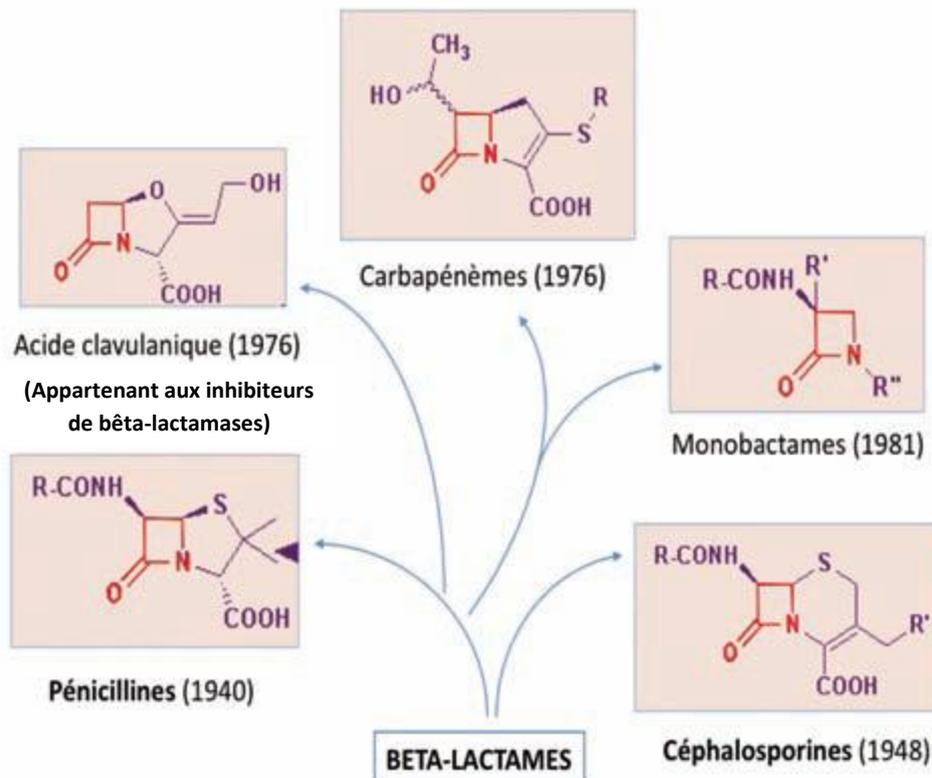


Figure 2. Classes d'antibiotiques à base d'anneau bêta-lactame, tiré de Rev Med Suisse 8 : 836-42 (Comte et al, 2012)

1.2.1 Epidémiologie

L'incidence des réactions cutanées présumées allergiques aux BL varie de 1 à 3%. (16)

La prévalence et l'incidence des allergies aux BL restent difficiles à évaluer (dus à une sous-déclaration ou à une surestimation des réactions allergiques sans preuve allergologique apportée, abordées dans la plupart des études cliniques). L'incidence d'anaphylaxie sévère à la pénicilline est estimée entre 0,015 et 0,004% (9). L'incidence d'anaphylaxie aux céphalosporines et aux autres BL n'a pas été étudiée à grande échelle mais est plus faible que celle liée à la pénicilline.

Près de 10% des patients peuvent indiquer être allergiques à une BL, essentiellement la pénicilline. Or, 80 à 90% de ces patients n'ont pas de réelle allergie. (17)

Les patients les plus touchés sont les adultes entre 20 et 49 ans, bien que les âges extrêmes ne soient pas épargnés. (18)

La présence de certains facteurs (maladies sous-jacentes : SIDA, mucoviscidose, mononucléose infectieuse et voie d'administration parentérale) semble entraîner des réactions d'hypersensibilité aux BL plus fréquentes et sévères. (6)

Toutefois, l'étude de Ben Hayoun et al de 2015, qui a évalué le statut allergologique de 126 adultes et 28 enfants en recueillant des données sociodémographiques (âge, sexe, antécédents personnels et familiaux d'allergie...), a montré qu'il n'existait pas de profil type identifié de patient allergique à une BL. (2)

1.2.2 Mécanisme d'hypersensibilité allergique aux BL

Les BL peuvent être allergisantes de deux façons :

- Allergie liée au cycle bêta-lactame
- Allergie liée aux chaînes latérales

D'autres mécanismes d'hypersensibilité allergique aux BL existent mais sont peu connus ou peu exploités.

Du fait de leur faible poids moléculaire (<500 daltons), les BL ne sont pas immunogènes en tant que telles. Ainsi, pour être reconnues par le système immunitaire, elles doivent auparavant se fixer de façon covalente à une protéine porteuse d'hapténisation. Les BL sont donc appelées haptènes. La liaison à la protéine se fait après ouverture du cycle bêta-lactame. (18)

Par exemple, dans le cas des pénicillines (Figure 3), le groupement carbonyle est exposé après l'ouverture du cycle bêta-lactame et est capable de réagir avec le groupement ϵ -amine d'une lysine ou d'une histidine porté par une protéine, pour former une liaison covalente amide. Le principal produit de dégradation immunogène ainsi formé est le groupement pénicilloyle représentant 90% des métabolites de la pénicilline, les autres molécules de pénicilline étant dégradées par d'autres voies en divers déterminants antigéniques mineurs dont l'acide pénicillénique et les pénicillamines. (3)

Les déterminants antigéniques mineurs seraient responsables de réactions allergiques sévères et immédiates, tandis que les déterminants antigéniques majeurs entraîneraient des réactions entre la première et la 72^{ème} heure qui suit l'administration du médicament.

En ce qui concerne les céphalosporines, le groupement céphalosporoylé a été identifié comme déterminant antigénique, mais est très instable. (18)

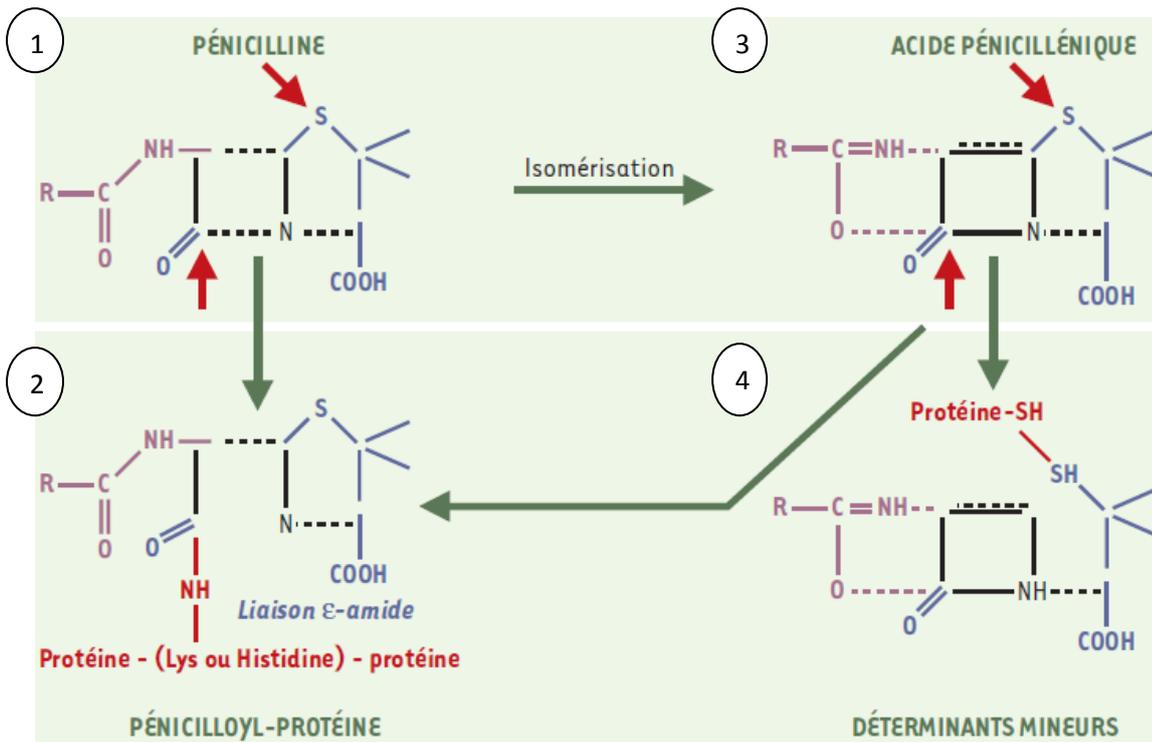


Figure 3. Déterminants antigéniques des pénicillines, tiré de la revue Médecine/Sciences 2003 ; 19 : 327-36, Demoly et al.

1 : Ouverture du cycle bêta-lactame qui expose le groupement carbonyle à une lysine ou une histidine

2 : Formation d'une liaison covalente amide au sein d'une pénicilloyl-protéine

3 : Formation de déterminants mineurs (4, pénicillamines) : l'acide pénicillénique, produit de l'isomérisation de la pénicilline, réagissant avec des résidus cystéines de chaînes protéiques.

D'autres mécanismes d'hypersensibilité allergiques aux BL ont été décrits : l'hypothèse d'émission de signaux de dangers interagissant avec le système immunitaire et entraînant une réaction allergique, et l'hypothèse d'interaction pharmacologique entre la BL et le complexe majeur d'histocompatibilité ; mais cette dernière hypothèse reste à confirmer. (19)

Les BL peuvent induire une réponse immunologique de tout type de la classification de Gell et Coombs, plus particulièrement les types I (HSI) et IV (HSR). (20)

La distinction entre HSI et HSR est parfois difficile à percevoir en pratique, cependant l'analyse sémiologique précise de l'éruption doit permettre de faire la différence. (9)

1.2.3 Signes cliniques

Les manifestations cliniques de l'allergie aux BL sont multiples.

Les manifestations cutanées peuvent se présenter sous la forme de prurit, urticaire, angioedème, œdème de Quincke, éruptions maculo-papuleuses (EMP) et morbilliformes. Des réactions plus rares et plus graves peuvent survenir telles que PEAG, Syndromes de Stevens-Johnson et Lyell, et DRESS.

Des manifestations respiratoires à type de bronchospasmes ou dyspnée sont aussi décrites.

Des manifestations générales (fièvre, arthralgies) parfois associées à une hyperéosinophilie et une thrombopénie sont également possibles (20). Les BL sont une des causes les plus fréquentes de choc anaphylactique parmi les médicaments (21).

- L'urticaire correspond à un œdème dermique (urticaire superficielle) ou hypodermique (urticaire profonde ou angioedème) dû à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire. L'urticaire superficielle est caractérisée par un prurit, des papules érythémateuses aux contours nets avec une illusion de mobilité et fugacité. Les plaques sont confluentes. Elle peut concerner toutes les parties du corps. L'urticaire profonde peut apparaître sur le visage, la région génitale, les extrémités et les muqueuses. Elle se caractérise par une sensation de tension douloureuse avec un risque de détresse respiratoire. Cette pathologie survient quelques minutes à quelques heures après la prise du médicament en cause.
- L'EMP survient 24 heures à 10 jours après le début du traitement responsable. Il est composé de macules et/ou de papules érythémateuses, peu ou non prurigineuses, accentuées dans les grands plis.
- La PEAG apparaît dans les 10 jours qui suivent le début du traitement responsable. Il s'agit de la survenue brutale de très nombreuses pustules de moins de 5 mm de diamètre, non folliculaires, stériles développées sur des placards érythémateux

étendus, œdémateux prédominant sur le visage et/ou les plis. Une fièvre et une hyperleucocytose y sont associées.

- Le SJS et le syndrome de Lyell sont des toxidermies graves entraînant une nécrose des kératinocytes par apoptose. Elles surviennent dans les 5 à 20 jours après le début du traitement inducteur. Des éléments maculo-papuleux généralisés parfois associés à des lésions en cocardes atypiques prédominant sur le tronc et la racine des membres, vont rapidement entraîner des bulles ou décollements épidermiques avec un signe de Nikolsky. L'atteinte conjonctivale et muqueuse associée est très fréquente. Le patient présente une altération de l'état général, une fièvre, parfois des arthralgies et/ou très rapidement une défaillance polyviscérale.
- Le syndrome de DRESS comprend la survenue brutale d'un EMP ou d'une érythrodermie infiltrée 2 à 6 semaines après le début du traitement responsable. Il s'y associe un œdème ferme, persistant du visage, une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie, une altération de l'état général et une fièvre élevée. Sur le plan biologique, une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose, une mononucléose et surtout une éosinophilie sont retrouvées, très souvent associées à une cytolyse hépatique. Une insuffisance rénale aiguë, une myocardite, une péricardite, une pneumopathie interstitielle, une neuropathie ou une myosite peuvent aussi être observées. (22)
- L'anaphylaxie est une réaction commençant le plus souvent par un prurit palmo-plantaire se généralisant avec apparition de signes cutanés. Elle peut se poursuivre par des signes respiratoires (dyspnée, bronchospasme) et circulatoires (tachycardie, hypotension voire collapsus). Une atteinte des muqueuses (œdème du pharynx et larynx) ainsi que d'autres symptômes : nausées, vomissements, douleurs abdominales sont fréquents. (23)

1.2.4 Réactions croisées

Les réactions croisées de type immédiat entre BL apparaissent soit par sensibilisation à l'anneau bêta-lactame, soit, plus fréquemment, par sensibilisation aux chaînes latérales qui

peuvent être similaires entre les différentes BL (9). Certains patients semblent avoir une co-sensibilisation à l'anneau noyau et à des déterminants des chaînes latérales. (22)

Ainsi, le risque d'allergies croisées entre les différentes BL existe. De ce fait, après une réaction allergique, l'administration d'une autre BL est généralement contre-indiquée en attendant la réalisation des tests. (11)

Le chiffre exact du risque d'allergie croisée entre les différentes pénicillines est peu documenté dans la littérature.

Une publication de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) datant de 2005 indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10%), et encore moins important pour les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations que pour celles de 1^{ère} génération (autour de 10% pour la première génération, et 1 à 3% pour les générations suivantes). (15, 24, 25)

Le risque de réaction croisée entre les différentes générations de céphalosporines est mal connu, mais est plus faible que celui entre pénicillines et céphalosporines ou que celui des pénicillines entre elles (26, 27). Cependant, Galera et al indiquent qu'il existerait une allergie croisée entre céphalosporines dans 30 à 46 % des cas. (28)

D'après la publication de Mirakian et al, l'aztréonam a moins d'allergie croisée avec les autres BL qu'on ne le suspectait initialement (30 % dans certains articles). Le risque serait en réalité très faible hormis avec la ceftazidime (céphalosporine) où de rares réactions peuvent être observées, dues à une chaîne latérale identique. Cette revue reporte également des taux de réactions croisées faibles entre pénicillines et carbapénèmes aux alentours de 1% principalement, mais pouvant aller jusqu'à 10 % selon les études. (15)

Il n'existe pas à ce jour de consensus véritable sur la prise en charge d'un patient allergique aux pénicillines justifiant d'une prescription de céphalosporine et vice-versa.

Toutefois, il semble légitime, malgré l'absence de preuves dans la littérature, de contre-indiquer en ambulatoire toute BL en cas d'allergie sévère et/ou s'il existe des tests cutanés positifs à au moins une BL. Pour certains auteurs, si l'allergie est sans signe de gravité apparente, la prescription d'une BL alternative peut être proposée mais ces recommandations restent controversées. (24)

Pour les réactions retardées, le risque de réaction croisée semble être moins important. (6)

1.2.5 Chez l'enfant

La plupart des études rapporte que seul un faible pourcentage d'enfants (environ 5 à 15%), consultant pour des symptômes d'allergie médicamenteuse, est réellement diagnostiqué allergique au médicament (29). Les enfants de moins de quatre ans sont les plus concernés. (15)

Les BL, en particulier les pénicillines, font partie des médicaments les plus représentés. L'allergie à cette famille d'antibiotiques est fréquemment rapportée par les parents (jusqu'à 10% (30)) et notée sur le carnet de vaccination alors qu'elle n'est pas avérée. La plupart du temps, ce diagnostic persiste jusqu'à l'âge adulte. (23, 29–33)

Une étude de Ponvert de 2011 rapporte que la majorité des réactions présumées allergiques chez l'enfant ne résulte pas d'une hypersensibilité médicamenteuse mais est en réalité liée à un contexte de maladies infectieuses ou inflammatoires pour lesquelles la BL a été prescrite. Certaines infections virales couplées à la prise d'un antibiotique entraînent en effet l'apparition d'éruptions cutanées pouvant faire poser à tort le diagnostic d'allergie. Dans 70 à 80% des cas, l'origine est uniquement infectieuse. (23, 34)

D'autres causes sont possibles : certaines HSR seraient dues à une interaction complexe entre la BL et le système immunitaire et des « signaux de danger » produits ou induits par les maladies infectieuses et inflammatoires, mais le pourcentage de ces réactions n'est pas cité. (35)

Toujours selon Ponvert, la probabilité de développer une allergie à une BL augmente avec la précocité et/ou la sévérité de la réaction. (36)

Des antécédents personnels et familiaux d'allergie seraient également un facteur de risque significatif d'après Arikoglu et al (2015). (31)

Les symptômes allergiques les plus fréquents sont l'EMP (60-80%) et les urticaires ou angioedèmes (20-30%). Les autres toxidermies de type IV de la classification de Gell et Coombs sont exceptionnelles.

La pseudo-maladie sérique est possible, notamment chez les enfants traités par des céphalosporines de première génération. (37)

L'anaphylaxie chez l'enfant se manifeste plutôt par des signes de léthargie ou un malaise au premier plan, et une tachycardie. (23)

1.3 Prise en charge d'une allergie aux bêta-lactamines

1.3.1 Les différentes étapes

Afin de confirmer ou d'infirmier le diagnostic d'une allergie à une BL, plusieurs étapes sont essentielles :

- Histoire clinique : examen du patient, recueil médical, recherche des signes de gravité
- Estimation de l'imputabilité médicamenteuse et déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance
- Bilan allergologique : tests cutanés, ± tests biologiques, ± tests de réintroduction

1) Histoire clinique

Les éléments à déterminer sont : les antécédents allergiques personnels, la description précise de la symptomatologie, la chronologie des symptômes, le délai d'apparition par rapport à la prise de la BL, la durée de la réaction, le contexte, le(s) médicament(s) suspecté(s) (forme galénique, dosage et dose, voie d'administration), la sévérité de la réaction, les données biologiques, l'efficacité de l'arrêt du médicament suspecté, et la reprise éventuelle d'une BL après la réaction allergique.

On évaluera également les besoins thérapeutiques du patient concernant cette BL. (4)

Pour s'aider, un questionnaire (Annexe II) complet standardisé (P.Demoly et al, 1999) et validé par l'European network on drug allergy (ENDA) retraçant l'histoire clinique du patient a été établi. (38)

Il convient d'insister sur l'importance de la description précise de la sémiologie de l'éruption, (peau, muqueuses, phanères), la prise de photographies et l'examen clinique complet du patient (adénopathies, auscultation pulmonaire, splénomégalie...). (39)

Le patient est pris en charge en milieu hospitalier ou en ambulatoire en fonction de la réaction rencontrée. Des signes de gravité doivent être recherchés : troubles hémodynamiques, fièvre supérieure à 38.5°C, décollement cutané, lésions étendues, éruption supérieure à 60% de la surface corporelle, atteinte des muqueuses ou anomalies biologiques (éosinophilie, atteintes rénale et hépatique).

2) Estimation de l'imputabilité médicamenteuse

La réaction allergique doit dans tous les cas être déclarée au Centre de Pharmacovigilance. (20)

Les algorithmes de pharmacovigilance, essentiellement fondés sur l'interrogatoire, estiment l'imputabilité médicamenteuse et prouvent le lien entre un médicament et un effet indésirable. Il s'agit de la méthode Bégaud qui distingue :

- L'imputabilité intrinsèque : relation de cause à effet entre chaque médicament et la survenue d'un effet indésirable, sur des critères chronologiques (délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse, évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament, nouvelle administration du médicament) et des critères sémiologiques (mécanisme pharmacodynamique ou l'adéquation entre médicament et symptôme, diagnostics différentiels possibles, examens complémentaires prouvant la cause médicamenteuse)
- L'imputabilité extrinsèque : recherche de cas similaires dans la littérature (critères bibliographiques). (40)

Cette estimation est utile mais insuffisante pour porter le diagnostic d'allergie à une BL, contrairement au bilan allergologique. (3)

Enfin, le(s) médicament(s) suspect(s) est (sont) arrêté(s) et éventuellement conservés jusqu'au bilan allergologique ultérieur en vue de la réalisation de tests cutanés. Dans l'attente, des recommandations sont transmises au patient (médicament(s) provisoirement contre-indiqué(s)) (22, 41). Toutefois, il faut tenir compte du rapport bénéfice/risque chez le patient : en effet, si le traitement est indispensable, l'arrêt du (des) médicament(s) imputable(s) pourra être discuté, ou bien une alternative sera proposée.

3) Bilan allergologique

Tests cutanés

L'étape suivante est la réalisation, si cela est possible, de tests cutanés. Ceux-ci sont réalisés dans les six mois après la réaction allergique, après arrêt d'une corticothérapie générale ou locale et des antihistaminiques. Ce délai est nécessaire pour éviter le risque d'hyporéactivité ou d'hyperréactivité cutanée pouvant induire des faux négatifs ou des faux positifs.

Le patient ne doit alors pas présenter de fièvre, d'infection ou de syndrome inflammatoire.

Les BL étant indispensables et/ou fréquemment prescrites, un diagnostic de certitude doit être porté quelle que soit la gravité de la réaction, et des tests réalisés en milieu spécialisé (21). Ainsi, afin de démontrer l'allergie médicamenteuse, prick-tests, tests intradermiques et patch tests sont réalisés (20). Leur spécificité et sensibilité sont variables en fonction du type de test et du type de toxidermie.

Les tests cutanés étudient la réponse de la peau mise au contact de l'allergène. Ils explorent les réactions d'HSI et d'HSR. Ces tests ne sont réalisés que lorsqu'ils existent et qu'ils sont validés pour les antibiotiques considérés (23). Ils ne causent que dans de très rares cas des réactions systémiques. (39)

Pour les pénicillines, les tests cutanés étaient effectués il y a quelques années avec un déterminant majeur et un mélange de déterminants mineurs des pénicillines. Le déterminant majeur était couplé chimiquement à une protéine porteuse (la polylysine) pour former le complexe immunogène, pénicilloyl-polylysine (PPL). Les déterminants mineurs, labiles, ne pouvaient être utilisés sous cette forme pour les tests. Ainsi, on utilisait le mélange de benzylpénicilline, benzylpénicilloate et de benzylpénilloate ou mélange de déterminants mineurs (MDM). Ce kit comportant déterminants majeur et mineurs n'est plus commercialisé. On teste donc la BL suspecte ainsi que d'autres dans le cadre d'une recherche d'allergie croisée (par exemple : amoxicilline et ceftriaxone).

Le choix des tests à réaliser sera dicté par le type de réactions.

Dans le cas d'une HSI :

- Le prick-test est réalisé, de façon systématique, en piquant la peau à l'aide d'un dispositif standardisé à travers une goutte d'extrait allergénique déposée sur l'avant-

bras. Le test est lu à 15-20 minutes en référence à un témoin positif (histamine) et négatif. Le prick-test est de réalisation simple mais peu sensible.

- Si la réaction est négative, on réalise en recours un test par injection intradermique (IDR). La sensibilité de ce test est meilleure (85 à 95%, (23)), mais sa spécificité est moins bonne. (42)

On injecte dans le derme 0.02 ml de BL à concentration croissante (10^{-4} à 10^{-1}).

Seules les préparations injectables peuvent être utilisées en IDR. Elles sont préparées extemporanément, sous la responsabilité des pharmaciens hospitaliers, selon un consensus établi au sein du service.

La lecture s'effectue à 15-20 minutes. La papule obtenue est mesurée et comparée à la papule d'injection initiale. On considère qu'une IDR est positive si la papule finale mesure plus de 50 % de la papule initiale + 3mm, et à condition qu'elle soit associée à un érythème (une papule non érythémateuse, quelle que soit sa taille, fait considérer l'IDR comme négative). Si une IDR est négative à une certaine concentration, on peut tester la concentration supérieure. En revanche, si une IDR est positive, le test s'arrête.

Le patient est ainsi déclaré allergique au médicament testé : celui-ci sera contre-indiqué. Une alternative utile sera alors testée et proposée.

Il est à préciser que l'IDR est contre-indiquée en cas de DRESS et de Syndrome de Lyell.

Dans le cas d'une HSR :

Deux types de tests sont à notre disposition :

- Le patch test où la BL à tester est appliquée sous occlusion dans le dos du patient pendant 48 heures, pour être ensuite retiré. La BL telle quelle est testée à 30% dans la vaseline ou 10 % s'il s'agit du principe actif. La vaseline semble être en effet le meilleur excipient pour préparer le patch test (43). Les comprimés doivent alors être au préalable dépelliculés pour ceux qui le sont, puis réduits en fine poudre. Comme la stabilité de ces préparations est inconnue, il n'est pas possible de les conserver plus de quelques heures (43). La première lecture s'effectue à 48 h.

Une seconde lecture sera faite à 72 h ou 96 h.

La lecture du patch test est standardisée selon le score International Contact Dermatitis Research Group (Figure 4) :

Score International Contact Dermatitis
Research Group (ICDRG) utilisé à chaque lecture des
tests épicutanés.

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

Figure 4. Critères de positivité des patchs tests, tiré de Lecture des tests épicutanés, Vigan, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2009 (44)

La sensibilité du patch test dépend du type clinique de la réaction allergique initiale. Selon une publication de Barbaud et al, ils sont utiles pour déterminer la responsabilité d'un médicament en cause dans les EMP, les PEAG, les réactions eczématiformes ou les dermatites de contact systémiques, mais sont peu sensibles pour explorer les prurits ou les vascularites médicamenteuses. (43)

Au final, c'est le seul test envisageable pour les toxidermies graves comme les DRESS, SJS et syndrome de Lyell. (43)

- L'intradermoréaction à lecture tardive. Dans ce cas, la lecture sera réalisée 24 à 48 heures après l'injection. L'IDR tardive est plus sensible mais probablement moins spécifique que le patch test. (15)

La sensibilité des tests cutanés en matière de réactions immédiates a été clairement établie variant de 96% à 99%. En revanche, les données concernant la sensibilité des tests pour les réactions tardives restent insuffisantes et aléatoires.

La spécificité des tests cutanés aux BL varie de 50 à 62% dans le cas d'une HSI. Pour les réactions tardives, les tests cutanés seraient spécifiques à 62% pour les pénicillines. (6)

Tests biologiques

Sur le plan biologique, des tests *in vitro* existent : dosage des IgE spécifiques, tests d'activation des basophiles, de la libération de l'histamine ou des leucotriènes pour l'HSI et tests d'activation lymphocytaire et de dosage des cytokines pour l'HSR. Ces explorations permettent parfois d'apprécier la gravité de la réaction ou d'orienter vers un mécanisme immuno-pathogénique (histaminémie, tryptasémie). Cependant, notamment à cause de leur manque de sensibilité et de problèmes de méthode et de coût, ils ne sont que très peu utilisés en pratique courante. (45)

Leur reproductibilité et leurs valeurs prédictives doivent encore être établies. (21)

Tests de réintroduction

Si ces explorations sont négatives, il faut alors envisager, sous certaines conditions, les tests de réintroduction médicamenteuse.

Les principales indications de ce test sont de :

1. Confirmer le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse chez un patient. C'est l'indication la moins adéquate car, si les tests cutanés sont positifs, le test de réintroduction est inutile et dangereux. (41)
2. Exclure une hypersensibilité médicamenteuse chez un patient. Le test de réintroduction s'applique alors au patient suspect d'être allergique à une BL mais dont les tests cutanés sont strictement négatifs :
 - soit parce que l'histoire est très ancienne (peu ou pas de documents) et le risque « d'extinction des tests » est important.
 - soit parce qu'il s'agit d'une histoire plus récente et les tests aux BL sont négatifs. (46)
3. Trouver une molécule de substitution (alternative thérapeutique : molécule de la même classe ayant une structure chimique différente). Par exemple, dans le cas d'un EMP à l'amoxicilline, si les tests cutanés sont positifs pour l'amoxicilline, mais négatifs pour une céphalosporine de 3^{ème} génération, nous réintroduisons une

céphalosporine de 3^{ème} génération. Ainsi, ce test est aussi utile pour estimer les réactions croisées entre BL. (47, 48)

4. Demeurer parfois le seul recours lorsqu'il n'existe pas de forme injectable du médicament et donc que les IDR ne sont pas réalisables. (46)

Les tests de réintroduction consistent en l'administration contrôlée au patient d'un médicament : à doses croissantes et à intervalles réguliers, sous surveillance médicale étroite. Ils sont également appelés tests de provocation.

Ils ne doivent pas être confondus d'une part avec les tests dits « challenge » qui consistent à donner d'emblée au patient la dose adéquate du médicament sous surveillance médicale, indiqués pour les situations considérées comme étant peu à risque, par exemple, pour une réaction décrite comme une urticaire suite à l'administration d'une pénicilline il y a plus de dix ans : l'administration d'une BL autre qu'une pénicilline sera effectuée sous forme d'un challenge. Par contre, la prise d'une nouvelle pénicilline devrait se faire selon un protocole de provocation. (9)

Ils sont également à distinguer des tests de désensibilisation qui consistent en une induction de tolérance par apport de doses initiales faibles (10^{-6}) du médicament, avec un nombre de paliers supérieur à 10. (27)

Conditions :

Il existe des conditions à respecter au préalable concernant la réalisation des tests de réintroduction.

Ceux-ci sont intégrés dans une démarche prudente. Ils sont en effet réalisés seulement en l'absence d'autres tests disponibles, fiables et moins dangereux. De plus, ils doivent répondre aux besoins du patient au cas par cas et être pratiqués dans des conditions optimales de sécurité. (4)

Ils sont mis en œuvre en milieu hospitalier, à distance de l'épisode et après des tests cutanés négatifs ou des tests non validés ou non contributifs.

De façon générale, les tests de réintroduction ne devraient pas être réalisés plus tôt que 4 semaines après la guérison de la réaction allergique, mais il n'existe pas de recommandations précises dans la littérature. (48, 49)

Ils ne sont pas réalisés si les alternatives thérapeutiques sont nombreuses ou le médicament inutile (20). Concernant les BL, les tests de réintroduction sont néanmoins souvent pratiqués, cette famille thérapeutique étant majeure pour traiter de nombreuses infections bactériennes.

Au préalable, il faut donc vérifier que le médicament à réintroduire ait un intérêt médical incontestable.

Contre-indications du test de réintroduction :

Aucun test de provocation ne peut être réalisé si les conditions suivantes sont présentes :

- Traitement : interdiction ou extrême prudence si bêtabloquant ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en cours. Si possible, arrêt des corticoïdes et antihistaminiques en cours
- Patients ayant les pathologies suivantes : maladies cardiovasculaires non équilibrées, affections sévères quelconques et/ou non contrôlées, maladies auto-immunes (lupus, pemphigus...); patient ayant présenté des réactions immunocytotoxiques sévères (Syndrome de DRESS, nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson, PEAG, érythème polymorphe, vascularites, atteintes d'organes : cytopénie, hépatite, néphrite, pneumonie...). De plus, il n'est pas recommandé en cas de grossesse ou d'allaitement. (39, 50)
- Désaccord avec le document de consentement du test de réintroduction.

4) Schéma récapitulatif de la prise en charge d'une allergie aux BL:

L'exploration des hypersensibilités immédiate et non immédiate à une BL est, de façon synthétique, simplifiée et selon différentes publications, faite selon le schéma suivant :

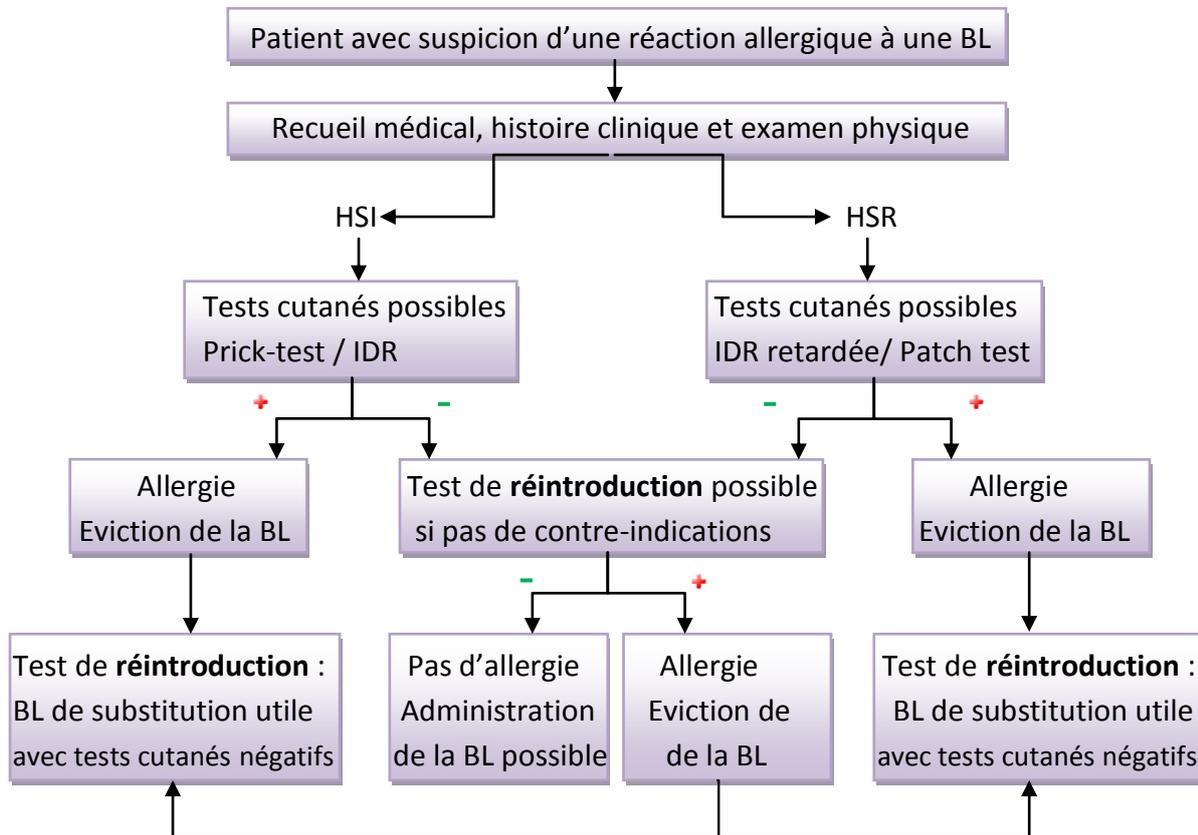


Figure 5. Arbre décisionnel décrivant la prise en charge d'un patient pour lequel une réaction allergique à une bêta-lactamine est suspectée

Remarques sur ce schéma :

- Les tests cutanés doivent être validés et pratiqués par un médecin expérimenté.
- Si les tests cutanés sont impossibles ou non validés et que le médicament ou la classe médicamenteuse à tester est indispensable, le test de réintroduction peut être envisagé s'il n'existe pas de contre-indications.
- Ce schéma est simplifié : l'ENDA propose trois algorithmes de diagnostic d'une hypersensibilité aux BL plus détaillés (51, 52) (Annexes III et IV).

Au final, si le résultat du test de réintroduction est positif, alors après la réalisation de toutes ces investigations, le diagnostic d'allergie à la BL suspectée peut être posé.

Si le test de réintroduction est négatif (aucune manifestation), cette BL est à nouveau autorisée. (20)

Pour les BL, la valeur prédictive négative est très bonne chez l'enfant et l'adulte, variant de 94 % à 98 % (41). Les faux-positifs peuvent être liés à d'autres éléments :

- le contexte infectieux, notamment viral
- la prise d'autres médicaments à propriété histaminolibératrice (par exemple : sirop contre la toux, codéine...). (53)

Un article de García et al. de 2012 suggère la réalisation d'un deuxième test de réintroduction pour les HSI aux tests négatifs, pour exclure les phénomènes de resensibilisation. (54)

Remarques chez l'enfant :

Le recueil médical de l'enfant (histoire clinique, examen physique, recherche de signes de gravité...) est sensiblement le même que celui de l'adulte.

Les enfants rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'hypersensibilité à une BL doivent faire l'objet d'un bilan allergologique pour confirmer ce diagnostic, à l'instar des adultes. Pour les HSI, les tests cutanés à lecture immédiate ont particulièrement une bonne valeur diagnostique et/ou prédictive. Pour les HSR, le diagnostic se base le plus souvent sur l'histoire clinique (toxidermies potentiellement sévères notamment) ou sur la positivité des tests de réintroduction lorsqu'ils sont effectués.

Comme chez les adultes, les tests de réintroduction médicamenteuse sont réalisés sous certaines conditions : quand les tests cutanés et les tests *in vitro* ne sont pas fiables, ne peuvent pas être effectués, ne peuvent pas être interprétés ou sont négatifs. (37)

Il est à noter que l'utilisation des tests cutanés chez l'enfant peut parfois poser problème, notamment les IDR qui sont douloureuses et moins bien tolérées par les plus jeunes enfants. (30)

Une étude de Marrs et al en 2015, ainsi que plusieurs autres auteurs (15, 30, 33, 55), suggèrent de réaliser les tests de réintroduction chez l'enfant en première intention, pour toute suspicion d'allergie retardée non grave à une BL, tout en s'assurant des données de sécurité et d'acceptabilité des protocoles de réintroduction. (56)

Peu d'auteurs pratiquent le test de réintroduction de BL en aveugle versus un placebo, même si cela est possible. (30)

Il est à noter que pour plusieurs raisons telles que la complexité et la dangerosité de certains tests, un manque de sensibilité, des tests non validés ou non disponibles pour tous les médicaments ; le diagnostic d'une allergie à une BL chez l'adulte et chez l'enfant reste tout de même difficile à poser. (4, 47)

1.3.2 Déroulement du test de réintroduction

Information et consentement du patient

L'information doit être à la fois orale et écrite. La loi du 4 mars 2002 reconnaît un droit général pour toute personne d'être informée par les professionnels de santé (57). Il est nécessaire d'expliquer au malade par des mots simples, précis et accessibles : le but et les modalités de l'examen ainsi que les réactions possibles et les traitements d'urgence mis en œuvre si elles surviennent.

Le malade est libre de changer d'avis sans avoir à se justifier (mais une surveillance est alors nécessaire si le test de réintroduction médicamenteuse est débuté). (46)

Préparation

Ce test est généralement programmé à l'avance en hospitalisation de jour (date et durée de réalisation du test). L'hospitalisation peut être parfois prolongée si un effet secondaire retardé est suspecté. En fonction de la nature du test, le médecin doit préciser si le patient doit être à jeun, si un régime alimentaire doit être suivi au préalable et si certains médicaments doivent être arrêtés et, dans ce cas, avec quel délai. (58)

Le patient doit présenter un bon état général le jour du test, sans signes d'allergie ni d'infections qui pourraient stimuler une réponse immunitaire. (48)

Conditions de sécurité :

- Montée lente et progressive des doses
- Patient perfusé (pose d'une voie d'abord veineux)
- Présence médicale et paramédicale avec un personnel expérimenté
- Accès facile à une unité de Soins Intensifs ou de Réanimation apte à prendre en charge une allergie grave (choc anaphylactique).

Afin d'assurer une bonne coordination et une optimisation des soins, l'équipe de soins intensifs susceptible de prendre en charge le patient doit être informée de la réalisation des tests, du lieu précis de leur réalisation, de leurs modalités et des possibles effets secondaires. Le réanimateur de garde doit pouvoir être rapidement joignable.

- Dans la chambre ou à proximité du patient doivent se trouver : un chariot de réanimation contenant les éléments suivants : matériel de réanimation cardio-respiratoire (O₂ avec lunette, aérosol salbutamol ou terbutaline + ipratropium, nébulisation, aspiration), antihistaminiques (type dexchlorphéniramine), méthylprednisolone, adrénaline, matériel d'intubation, scope, tensiomètre, oxymétrie de pouls, débit-mètre de pointe, kit sans latex. (46)
- Au cours de cette période, le patient doit rester dans le service hospitalier, sous surveillance. Au terme de l'épreuve, il ne partira qu'avec l'accord du médecin.

Prise en charge des effets secondaires

En cas de réaction clinique, le médecin toujours présent sur place administrera immédiatement les molécules nécessaires au contrôle des symptômes. La conduite à tenir en cas de réaction et le traitement qui en découle doivent être écrits et facilement accessibles et visibles pour le personnel soignant.

Traitement lors du suivi et évolution

Il est impératif que le patient qui rentre chez lui ait à sa disposition les coordonnées du service hospitalier, celles des urgences (centre 15), le nom du médecin prescripteur référent et une trousse d'urgence comprenant un antihistaminique, éventuellement un corticoïde oral, un bêta-2-mimétique inhalé en cas de risque de bronchospasme, voire dans certains cas de l'adrénaline auto-injectable.

Il est souhaitable qu'il soit raccompagné à domicile par un proche.

Le patient doit être informé des éventuelles réactions pouvant survenir à distance du test.
(59)

Résultats

Le test de réintroduction est considéré positif s'il produit des symptômes allergiques. L'observation du patient doit être la plus objective possible (attention au malaise vagal, crise d'angoisse).

Communication des résultats

La communication des résultats par informations écrites au patient est nécessaire : les résultats du test lui sont communiqués sous forme de carte et de courrier.

Cette communication permet en effet de lui donner des directives et une éducation suffisante sur sa démarche ultérieure à suivre : nature de l'accident observé, nom des molécules à éviter en dénomination commune internationale (DCI) (et non en médicament princeps), alternatives possibles, conduite à tenir en cas de réaction allergique...

Il importe aussi d'informer le médecin traitant de l'éventuelle allergie médicamenteuse de son patient dans un compte-rendu médical. (14)

D'autres professionnels de santé tels que les médecins spécialistes, les chirurgiens-dentistes et les pharmaciens doivent également être prévenus via le Dossier Médical Personnel (DMP). Le DMP est un outil informatisé qui permet d'améliorer la coordination, la qualité et la continuité des soins grâce à la traçabilité et à la transmission d'informations médicales entre professionnels de santé. Il évite les actes redondants et agit contre les interactions médicamenteuses. (60)

Enfin, la remise d'une carte ou un courrier au patient peut être judicieuse, avec la présence des renseignements suivants : Nom, Prénom, Date de naissance, Type de réaction présentée, Délai de survenue, Bêta-lactamine imputée, Date des tests + Résultats, Recommandations.

(8)

**II. LES REINTRODUCTIONS DES
BETA-LACTAMINES AU CHU DE
DIJON : VERS UNE HARMONISATION
DES PRATIQUES**

2. Les réintroductions des bêta-lactamines au CHU de Dijon : vers une harmonisation des pratiques

Les BL constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée de nos jours pour traiter de nombreuses et diverses infections bactériennes. Cette classe médicamenteuse entraîne fréquemment des réactions allergiques. Il est important d'affirmer le diagnostic d'une allergie à une BL car cette classe d'antibiotiques est très utile pour les patients. Par ailleurs, les alternatives thérapeutiques sont souvent moins adaptées au spectre bactérien, coûteuses et peuvent entraîner l'émergence de résistance bactérienne.

Devant une suspicion d'allergie à une BL, nous avons vu que la conduite à tenir se déclinait en plusieurs étapes : recueil médical précis, estimation de l'imputabilité médicamenteuse, et bilan allergologique.

Ce bilan aboutit dans certains cas aux tests de réintroduction.

2.1 Objectif

L'objectif de ce travail est donc de :

- Faire un état des lieux des protocoles de réintroduction médicamenteuse aux BL existant au CHU de Dijon
- Proposer des protocoles de réintroduction pour les principales BL utilisées : amoxicilline (Clamoxyl®), amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®), céfotaxime (Claforan®), ceftriaxone (Rocéphine®), cefpodoxime (Orelox®) et cefixime (Oroken®).

L'intérêt est de proposer aux différents services pratiquant la réintroduction, des protocoles homogènes, éventuellement intégrés au logiciel patient utilisé au CHU de Dijon (*DxCare*). Ces protocoles seront uniformisés au sein des différents services pour les adultes d'une part et les enfants d'autre part.

2.2 Matériel et méthode

Dans ce cadre, une concertation directe avec les services de Dermatologie, de Pneumologie et de Pédiatrie, a été réalisée afin d'effectuer un état des lieux des pratiques déjà effectuées au CHU de Dijon.

Cette concertation s'effectue dans le cadre de la Fédération d'Allergologie du CHU de Dijon qui se déroule en salle de réunion de Dermatologie Consultation, une après-midi par mois. Nous avons donc rencontré les médecins concernés par les tests médicamenteux : Dr Evelyne Collet, service de Dermatologie, Pr Philippe Bonniaud, service de Pneumologie et Dr Raphaëlle Maudinas, service de Pédiatrie.

Pour réaliser cet état des lieux, les informations suivantes ont été recensées auprès de ces médecins :

- Pratique ou non des tests de réintroduction médicamenteuse au sein du service
- Si tel est le cas,
 - o Disposition ou non de protocoles dans le service (sous forme papier, informatisé...)
 - o Voie(s) d'administration actuellement utilisée(s)
 - o Dosages, nombre de paliers, intervalles de temps entre les administrations
 - o Recours ou non à des placebos
 - o Surveillances effectuées (paramètres cliniques) : fréquence, durée
 - o Conditions de réalisation : hospitalisation chronique, de jour ou consultation
 - o Mise à disposition ou non d'une fiche d'information à destination du patient sur les modalités de l'examen, présence ou non d'un consentement éclairé à signer
 - o Nombre de réintroductions de BL réalisées au cours de l'année 2015 et jusqu'au 29 février 2016, dans chaque service.

Afin de pouvoir proposer et mettre en place ces protocoles de réintroduction de BL homogénéisés et uniformisés au CHU de Dijon, nous nous sommes appuyés sur les données de la littérature scientifique en utilisant essentiellement :

- la base de données Pubmed, avec les mots-clés suivants : « beta lactam hypersensitivity management ; beta-lactam provocation test ; beta-lactam challenge test ; beta lactam allergy diagnosis ; beta-lactam hypersensitivity and children/adults »
- la revue ScienceDirect, avec les mots-clés : « réintroduction médicamenteuse ; réintroduction bêta-lactamines ; allergie bêta-lactamines enfant ; test provocation

bêta-lactamines ; hypersensibilité médicamenteuse ; protocole réintroduction bêta-lactamines ».

Nous avons relevé les différents articles et études cliniques datant de 1996 à aujourd'hui.

Seules les publications francophones et anglophones ont été retenues. La pertinence des articles a été évaluée sur la base de leur titre et résumé.

Ces données seront incluses dans les résultats.

Enfin, nous avons inclus dans ce protocole la mise à disposition d'une fiche d'information médico-légale du test de réintroduction, à destination du patient.

Pour effectuer cette recherche, les mots-clés « réintroduction bêta-lactamines information patient » ont été reportés dans la revue ScienceDirect.

Une liste des surveillances à effectuer au cours de la réintroduction médicamenteuse est également jointe sur le protocole, à destination du personnel médical et paramédical. Les mots-clés « medical supervision and provocation/challenge test » ont été introduits dans la base de données Pubmed et « surveillance test provocation » pour la revue ScienceDirect.

2.3 Résultats

2.3.1 Etat des lieux

2.3.1.1 Réintroduction des BL

La réintroduction de BL concerne des patients ayant présenté une hypersensibilité à une BL et ayant eu des tests cutanés négatifs, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes.

Elle n'est pas pratiquée pour les personnes ayant présenté une toxidermie grave (DRESS, Syndrome de Lyell, SJS), des comorbidités sévères et en cas de grossesse.

Certaines épreuves de réintroduction ont été réalisées chez des patients sous bêtabloquant ou sous IEC mais avec un renforcement des mesures de surveillance (E. Collet).

La décision de réintroduction pour les cas plus complexes est toujours discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire de la Fédération d'allergologie.

Chez les adultes : la réintroduction médicamenteuse se pratique en Hôpital de Jour de Dermatologie (Pôle des spécialités médicales). Cette unité est située à proximité du service de réanimation médicale. Les infirmières disposent du numéro de téléphone d'urgences du réanimateur d'astreinte. Lorsque cette réintroduction est particulièrement à risque (accident initial d'anaphylaxie), celle-ci est réalisée au sein du service de Pneumologie dans une unité de soins intensifs respiratoires.

Chez les enfants : les tests de réintroduction sont effectués en milieu pédiatrique dans l'unité d'Hôpital de jour. Aucune réintroduction médicamenteuse chez les enfants n'est pratiquée dans les unités adultes.

2.3.1.2 En dermatologie

Actuellement, un protocole clair et écrit a été réalisé pour la réintroduction de l'amoxicilline (Clamoxyl[®], ci-dessous en Figure 6), la ceftriaxone (Rocéphine[®]) et la céfotaxime (Claforan[®]) (Figure 7). Il est disponible sur le serveur Gaïa du CHU de Dijon, mais uniquement à l'usage des dermatologues. Il n'existe pas de protocole standardisé écrit pour l'amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin[®]), ni pour les céphalosporines de 3^{ème} génération par voie orale.

Le recours aux placebos est très rare dans ce service : il est estimé par le médecin selon la psychologie du patient.

Etiquette du malade

Date de demande

Date prévue pour les tests

Médecin prescripteur

Protocole de réintroduction de l'amoxicilline

Voie abord + glucose à 5% (G5)

CLAMOXYL suspension pédiatrique per os 125mg/5ml à reconstituer (soit obtention d'un flacon de 60ml)

PROTOCOLE de REINTRODUCTION :

Vérifier que la lettre d'information a bien été remise au malade (*serveur commun Gaia. Dossier DERMATO-ALLERGO - fichier demande de consultation*) (Annexe V)

- 0.05 ml per os de la solution pédiatrique reconstituée (soit 1.25 mg d'amoxicilline) (1/1000^e de la dose thérapeutique)
- Puis 1 heure plus tard :
 - 0.5 ml de la solution pédiatrique reconstituée per os (soit 12.5mg d'amoxicilline) (1/100^e de la dose thérapeutique)
- Puis 1 h plus tard
 - 2.5 ml de la solution pédiatrique reconstituée per os (soit 62.5mg d'amoxicilline) (1/20^e de la dose thérapeutique)
- Puis 1 h plus tard 1 gélule de 500 mg de CLAMOXYL adulte (ou générique de la pharmacie) (1/2 de la dose thérapeutique)

Surveillance : pouls et tension artérielle (TA) toutes les 15mn jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament

Sortie d'HJ : 3h après dernière prise

Figure 6. Protocole de réintroduction de l'amoxicilline actuellement utilisé en dermatologie au CHU de Dijon, accessible aux médecins du service sur *DxCare*.

Concernant les céphalosporines par voie injectable, le protocole suivant est utilisé :

- Agent testé : préparations commerciales des BL référencées au CHU de Dijon
- Voie d'administration : intraveineuse lente pour la ceftriaxone et la céfotaxime
- Dosage : 1/100^e puis 1/20^e puis ½ de la dose thérapeutique
- Nombre de paliers : 3
- Intervalles de temps entre les administrations : 60 minutes
- Surveillances effectuées : pouls, tension toutes les 15 minutes jusqu'à 2 heures après la dernière prise du médicament, ainsi que les moindres signes cliniques
- Durée du protocole : 5 heures
- Conditions de réalisation : matériel nécessaire à disposition (pour la préparation, l'administration, les surveillances, le chariot d'urgence : voie d'abord + G5 (glucose à 5% ...))
- Disposition d'une fiche d'information à destination du patient sur les modalités de l'examen (Annexe V)

Figure 7. Protocoles de réintroduction de la ceftriaxone et de la céfotaxime actuellement utilisés en dermatologie au CHU de Dijon, accessibles aux médecins du service sur *DxCare*.

Du 1^{er} janvier 2015 au 29 février 2016, 47 tests de réintroduction aux BL ont été effectués en dermatologie :

- Il s'agissait de 27 réintroductions d'amoxicilline et 18 réintroductions de ceftriaxone. Un test de réintroduction à la céfotaxime et un test de réintroduction à la ceftazidime (Fortum[®], mucoviscidose) ont également été réalisés.
- Tous les patients avaient des tests négatifs pour la BL réintroduite.
- Les tests cutanés avaient pour la plupart été effectués en dermatologie. Plus rarement, les patients ont été adressés, préalablement testés, par un allergologue libéral expérimenté (Dr Rauld-Deissard Catherine).
- Cinq malades ont présenté des effets secondaires mineurs au cours de la réintroduction.
 - Pour quatre d'entre eux il s'agissait de palpitations, de sensations de prurit, sans aucun signe objectif à l'examen clinique. La réintroduction a été poursuivie à des paliers supérieurs sans problèmes.

- Dans un cas, le protocole a été arrêté devant une urticaire, résolutive sous antihistaminiques.
- Aucun accident grave n'a été observé dans le service ou après retour à domicile.
- Nous n'avons aucune donnée sur la réutilisation ultérieure des BL par les malades, et nous ne savons pas si les médecins traitants ont utilisé la BL réintroduite.

2.3.1.3 En pneumologie

Nous n'avons pas trouvé de protocole accessible aux médecins de pneumologie sur *DxCare*. Il existe cependant un protocole de réintroduction pour les céphalosporines de 3^{ème} génération par voie injectable : ce protocole a été récupéré en version papier sur un courrier de patient.

- Agent testé : préparations commerciales des BL référencées au CHU de Dijon
- Voie d'administration : injectable
- Dosage : 1/100^e puis 1/20^e puis ½ de la dose thérapeutique
- Nombre de paliers : 3
- Intervalles de temps entre les administrations : 2 heures
- Surveillances effectuées : pouls, tension et saturation, ainsi que les moindres signes cliniques
- Durée du protocole : 6 heures minimum
- Conditions de réalisation : matériel nécessaire à disposition (pour la préparation, l'administration, les surveillances, le chariot d'urgence, la sécurité : pose d'une voie veineuse périphérique notamment).

Par exemple, les modalités de réintroduction des BL appliquées au service de pneumologie sont donc les suivantes pour la ceftriaxone (Rocéphine®) :

- Pose d'une voie veineuse périphérique et administration de glucose à 5%
- Injection de 10 mg de la BL par voie intraveineuse
- Surveillance des paramètres cliniques dont pouls, tension et saturation toutes les 20 minutes pendant 2 heures.
- Si aucune réaction n'a été observée au bout de 2h, injection de 50 mg du médicament et surveillances identiques.

- Si aucune réaction n'a été observée à l'issue de 2h, injection de 500 mg de BL avec les mêmes surveillances.

Aucune réintroduction de BL n'a été réalisée sur la période du 1^{er} janvier 2015 au 29 février 2016. Nous rappelons que ce service ne prend en charge que les réintroductions à très haut risque pour les patients.

2.3.1.4 En pédiatrie

Il n'existe actuellement pas de protocole défini pour la réintroduction des BL. Les modalités de la réintroduction sont décidées au cas par cas lors des réunions mensuelles de la Fédération d'Allergologie. Elles sont donc très fortement inspirées des pratiques du service de dermatologie.

Nous n'avons pas pu obtenir le nombre exact de réintroductions de BL réalisées dans ce service du 1^{er} janvier 2015 au 29 février 2016.

2.3.2 Elaboration de protocoles de réintroduction de bêta-lactamines

2.3.2.1 Protocoles de réintroduction de BL existant dans la littérature

1) Adultes

Il n'existe pas de consensus concernant les modalités pratiques de la réintroduction des BL.
(45)

Les protocoles de réintroduction dans les suspicions d'allergie aux BL sont à adapter à la sévérité de la réaction initiale, du médicament et du profil du malade.

Nous avons trouvé dans la littérature une méta-analyse récente de 2013 présentant une revue de différents protocoles de BL existants jusqu'à maintenant (Tableau III) (61).

Cette revue s'appuie sur les lignes directrices des sociétés savantes les plus pertinentes en Europe (ENDA/EAACI).

Nous l'avons complétée par un article du même groupe de travail et de la même revue datant de 2015 (15).

Nous avons également analysé deux autres articles de 2007 et 2014, afin d'apporter des précisions supplémentaires concernant les voies d'administration (41) et les surveillances requises durant la réintroduction (59), ces éléments n'étant pas mentionnés dans les deux articles pré-cités.

Tableau III. Séquence de dosages croissants de quelques bêta-lactamines au cours du test de réintroduction, tiré de Richter et al (Clinical and Experimental Allergy, BSACI, 2013)

Table 5. Dose range (starting and final) for drug provocation testing

a) Starting dose for drug provocation testing									
Concentration % (n = /total)	2X dose	Full dose	1 : 2	1 : 5	1 : 10	1 : 50	1 : 100	1 : 1000	< 1 : 1000
Penicillin V (500 mg), n = 26	0	7% (2)	0	7% (2)	23% (6)	15% (4)	27% (7)	12% (3)	7% (2)
Amoxicillin (250 mg), n = 34	6% (2)	12% (4)	3% (1)	3% (1)	18% (6)	21% (7)	24% (8)	9% (3)	6% (2)
BP (600 mg), n = 6	0	17% (1)	0	0	0	17% (1)	17% (1)	17% (1)	67% (2)
Other culprit drug, n = 20	0	15% (3)	0	15% (3)	10% (2)	15% (3)	25% (5)	10% (2)	10% (2)

b) Final dose for drug provocation testing			
Concentration% (n)	2x full dose	Full dose	1 : 2
Penicillin V (500 mg, oral) n = 26	7.5% (n = 2)	85% (n = 22)	7.5% (n = 2)
Amoxicillin (250 mg, oral) n = 34	15% (n = 5)	85% (n = 29)	0
BP (600 mg, parenteral) n = 9	0	89% (n = 8)	11% (n = 1)
Other culprit drug n = 23	4% (n = 1)	91% (n = 21)	4% (n = 1)

c) Interval between steps				
	0-15	16-30	31-45	46-60
100% (n = 40)	20% (n = 8)	60% (n = 24)	12.5% (n = 5)	7.5% (n = 3)

d) Number of steps routinely undertaken						
DPT steps	1	2	3	4	5	>5
100% (n = 39)	13% (n = 5)	5% (n = 2)	15% (n = 6)	13% (n = 5)	21% (n = 8)	33% (n = 13)

- (a) et (b) Différentes concentrations initiales et finales des paliers de réintroduction
- (c) Différents intervalles de temps entre les administrations de BL
- (d) Nombre de paliers entrepris lors de la réintroduction

Cette méta-analyse montre une hétérogénéité significative des protocoles dans la méthodologie et l'exécution pratique de ces tests de réintroduction.

Voies d'administration :

Dans la littérature, toutes les voies d'administration sont possibles : orale, parentérale, d'inhalation, bronchique... Elles dépendent du médicament suspecté, en principe la voie d'administration initiale en cause est utilisée. Cependant, quand cela est possible, la voie orale est préférée. (41)

A Dijon, les voies injectable et orale peuvent être utilisées, elles dépendent de la BL administrée. La voie orale est également privilégiée quand elle est possible.

Dosages, intervalles de temps et paliers :

Les dosages, les intervalles de temps et les paliers dépendent de nombreuses variables dont le type de molécule impliquée, la sévérité de la réaction allergique, la voie d'administration, l'état de santé de l'individu et son traitement concomitant...

Nous remarquons que certains hôpitaux pratiquent cette réintroduction en simple aveugle versus un placebo.

Concernant la réintroduction, il est d'abord recommandé de commencer à faible dose puis d'augmenter progressivement jusqu'à la dose maximale quotidienne possible. Les formes pédiatriques peuvent être utilisées.

Selon l'ENDA, dans le cas d'une HSI, la dose initiale devrait être entre $1/10\ 000^e$ et $1/10^e$ de la dose thérapeutique, l'intervalle de temps entre chaque dose devrait être au minimum de 30 minutes, mais certaines équipes réalisent des intervalles plus longs (1 heure ou plus).

Dans le cas d'une HSR, la dose initiale ne devrait pas excéder $1/100^e$ de la dose thérapeutique. (15)

Environ 25% des équipes médicales choisissent de le débiter à $1/100^e$ de la dose thérapeutique. Près de 90% des hôpitaux vont jusqu'à la dose complète.

A Dijon, le protocole est débuté à $1/100^e$, puis $1/20^e$, puis $\frac{1}{2}$ de la dose thérapeutique dans le service de pneumologie pour une céphalosporine de 3^{ème} génération injectable. En dermatologie, le protocole commence à $1/100^e$ puis $1/20^e$ puis $\frac{1}{2}$ de la dose thérapeutique pour les céphalosporines de 3^{ème} génération injectables, il débute à $1/1000^e$ puis $1/100^e$ puis $1/20^e$ puis $\frac{1}{2}$ de la dose thérapeutique pour l'amoxicilline.

Dans 60% des cas, les équipes interrogées pratiquent les administrations à intervalles de 16 à 30 minutes. Le service de pneumologie de Dijon a choisi 2 heures d'intervalle entre les paliers, comme 7.5% des équipes de la littérature. En dermatologie, cet intervalle est réduit à 60 minutes.

Les paliers sont supérieurs à 5 pour 33% des hôpitaux dans la littérature. A Dijon, trois à quatre paliers sont préconisés, 28% des hôpitaux ont les mêmes pratiques. (61)

Surveillances :

Il est important de bien noter toutes les réactions, même minimales, pendant la réalisation du test. Une surveillance de 2 heures au minimum est habituellement requise après la fin du test afin de couvrir le délai de survenue des réactions sévères. (59)

Les paramètres cliniques à surveiller sont : pouls, tension, saturation, surveillance respiratoire, relevé des symptômes (manifestations cutanées, respiratoires, digestives, neurologiques, rénales...). Tous ces paramètres sont à objectiver par un médecin.

Ceci est bien reproduit au CHU de Dijon.

Durée du protocole :

La durée du protocole varie selon les publications et selon les réactions du patient pendant l'épreuve. Si ces réactions sont présentes, le patient nécessite alors davantage de surveillances. La durée peut s'étendre de quelques heures à quelques jours : le médicament est en effet parfois poursuivi après la sortie de l'hôpital du malade.

2) Enfants

Nous avons retrouvé plusieurs publications françaises et internationales depuis 1996. Il existe différents protocoles selon les équipes médicales :

Selon deux publications de Ponvert et al. (1996 et 1997), les tests de réintroduction sont réalisés pour les enfants ayant eu des tests cutanés négatifs (sauf si la réaction initiale était sévère : pseudo-maladie sérique, érythème polymorphe). Le test peut se réaliser en milieu hospitalier sur 24 ou 48h pour les réactions immédiates selon le protocole :

Toutes les 20 minutes : (T₀ : 1 mg, T₂₀ : 5 mg, T₄₀ : 10 mg , T₆₀ : 20 mg, T₈₀ : 50 mg

Toutes les 30 minutes : T₁₂₀ : 100mg ; T₁₅₀ : 150mg ; T₁₈₀ : 200mg ; etc., jusqu'à atteindre la dose totale cumulée correspondant à la dose quotidienne nécessaire en fonction du poids...).

Ces tests sont effectués en hôpital de jour, avec la forme incriminée de la bêta-lactamine suspecte. En cas de réaction, il était prévu de réintroduire une seconde fois, mais sous la forme de poudre pour gélules diluée dans de l'eau sucrée, de façon à éliminer une possible réaction à des additifs (arômes et colorants notamment). Ponvert et al proposent de compléter la réintroduction hospitalière par une poursuite du traitement à domicile pendant 5 à 7 jours (réaction retardée), aux doses journalières adaptées à l'âge et au poids de l'enfant. Si une réaction apparaît : le traitement est arrêté et des corticoïdes sont administrés per os. (62, 63)

Une étude de Blanca-López et al. de 2009 propose un protocole de réintroduction de bêta-lactamines pour les enfants aux antécédents d'HSR. Il se réalise par voie orale, la première administration à ¼ de la dose, suivie 1 heure après par ¾ de la dose. Le patient est gardé en observation durant 6 heures puis continue à son domicile la réintroduction des doses deux fois par jour durant cinq jours, sous étroite surveillance. Les doses sont à adapter à l'âge et le poids de l'enfant. (64)

Une publication de Corzo-Higueras de 2009 réalise le test de réintroduction chez l'enfant selon les recommandations de l'ENDA : la 1^{ère} dose: 1/100^e, la 2^{ème} dose: 1/10^e et la 3^{ème} dose: dose thérapeutique totale.

La voie d'administration utilisée est identique à celle qui a causé la réaction allergique initiale, cependant la voie orale est préférée, la voie intraveineuse est l'option choisie si l'antibiotique est administré seulement par voie injectable.

Les médicaments testés sont des molécules sans mélanges, ni additifs, de préférence le médicament en cause de la suspicion d'allergie.

L'intervalle de temps entre les doses est de 1 h et concernant la durée du protocole : le test devrait commencer tôt le matin, le patient doit rester sous surveillance jusqu'à 2 heures après la dernière dose administrée.

Lorsque les tests se poursuivent à domicile, le patient devrait prendre le médicament durant le même nombre de jours que la durée du traitement pendant lequel est survenue de la réaction initiale. Des médicaments appropriés doivent être fournis en cas de réaction : dexchlorphéniramine et des corticoïdes oraux. (42)

Une étude plus récente de Ponvert et al de 2010 et 2011 montre que, pour les enfants rapportant des réactions non immédiates aux médicaments, la probabilité d'identifier ceux atteints d'HS non immédiate à ces médicaments augmente avec la durée des tests de réintroduction, et les tests de réintroduction effectués sur une trop courte durée risquent de conduire à un sous-diagnostic des réactions d'HS médicamenteuse. De ce fait, selon son étude, il paraît justifié, pour des raisons familiales, économiques et de bonne gestion des lits d'hospitalisation, de promouvoir ces tests à domicile, sur plusieurs jours consécutifs, chez les enfants rapportant des réactions non immédiates et non/peu préoccupantes aux médicaments jugés utiles ou indispensables. Un plan d'action est configuré et une ordonnance d'urgence est délivrée en cas de réaction (65). En revanche, pour ce qui concerne les réactions immédiates ou accélérées potentiellement graves, ces tests doivent en principe être effectués en milieu (de type) hospitalier disposant de moyens de réanimation. (37)

L'équipe de Caubet et al en 2010 suggère des tests de réintroduction oraux pour les enfants ayant eu une HSR, quel que soit le résultat des tests cutanés. Si les tests sont négatifs, les

enfants reçoivent en fonction de leur poids 150% de la dose thérapeutique en une fois lors de la réintroduction. S'ils sont positifs, la première administration démarre à 50% de la dose thérapeutique, suivie des 100% restants 30 minutes plus tard si aucune réaction n'apparaît. Les enfants sont ensuite sous observation durant 2 heures après la dernière dose, puis les administrations continuent à la dose thérapeutique à domicile pendant 48 heures. Les auteurs concluent que ce protocole est sûr, seulement si la réaction initiale à la BL n'est pas sévère, et si le diagnostic est pratiqué de façon prudente par un allergologue expérimenté. (33)

L'article de Moral et al. de 2011 fait état d'un test de réintroduction oral en 1^{ère} intention pour les enfants à faible risque (réaction initiale non sévère, HSR) ; pour les enfants à risque (HSI, réaction sévère, réactions en plusieurs épisodes, réactions suite à l'administration d'une BL par voie parentérale), des tests cutanés suivis d'un test de réintroduction oral (1/50^e de la dose usuelle, puis 1/5^e, puis la dose usuelle à intervalle d'1 heure entre chaque dose) sous surveillance sont proposés. (55)

En 2014, Misirlioglu et al réalisent la réintroduction médicamenteuse selon les recommandations de l'ENDA : administration de la BL suspectée, à des doses divisées toutes les 30 minutes, jusqu'à une dose cumulée proche de la dose quotidienne, adaptée à l'âge et au poids de l'enfant. Le nombre maximal de paliers est de 5 pour éviter une éventuelle désensibilisation. Le test est arrêté si une quelconque réaction est observée. La voie d'administration choisie est identique à celle utilisée durant la réaction allergique initiale, cependant la voie orale est d'abord privilégiée. Du matériel de réanimation doit se situer à proximité de la réintroduction. Le patient est ensuite gardé sous surveillance pendant deux heures.

Pour les réactions non immédiates, et quand le délai d'apparition de la réaction n'est pas évident dans l'histoire clinique, les patients doivent poursuivre l'administration de la BL à domicile cinq jours de plus, sous étroite surveillance. (66)

Selon la publication de Colas et al de 2014, un arbre décisionnel avec 2 types de réintroduction d'un antibiotique est proposé au CHU de Nantes pour les enfants.

La thèse de Baron (2015), dirigée par le Dr Colas sur ce sujet, informe que le test de réintroduction chez l'enfant doit se pratiquer sous surveillance médicale pour les réactions immédiates, en revanche plusieurs protocoles existent pour les réactions retardées, d'après les données de la littérature, soit à l'hôpital, soit en ambulatoire. (23)

Concernant les 2 types de tests de réintroduction, nous relevons :

-un protocole prudent en hôpital de jour de pédiatrie : pour les enfants ayant eu une réaction immédiate, ou s'il s'agit d'une réintroduction d'une alternative médicamenteuse. Les enfants au terrain fragile ou présentant des comorbidités font également partie de ce protocole. Les précautions prises lors de ce protocole prudent sont la pose d'une voie veineuse et l'augmentation très progressive des doses (de 1/10 000^e de la dose poids à la dose complète, toutes les 30 minutes) de médicament avant d'atteindre une dose thérapeutique normale en fonction du poids de l'enfant. La surveillance après la dernière dose est de 3 heures. La durée prévue d'hospitalisation est de 6 heures au total. (23, 34)

- un protocole en consultation hospitalière (hôpital de jour ambulatoire) : pour les enfants ayant eu une réaction retardée. Les enfants n'ont pas de voie veineuse et reçoivent 2 doses seulement du médicament (1/10^e de dose puis la dose complète) à 30 minutes d'intervalle puis sont surveillés 2 heures après la dernière prise. La durée prévue de ce protocole est de 3 heures. Ce protocole s'inspire des recommandations de l'ENDA et EAACI pour le test de réintroduction retardé.

Dans les deux protocoles, la prise du pouls et de la tension artérielle ainsi qu'un examen cutané complet sont effectués avant chaque nouvelle prise de médicament. À la sortie de l'enfant, la surveillance est poursuivie à domicile par les parents. La valeur prédictive négative du protocole est de 98.8%. La thèse de Baron conclut l'inutilité de la réintroduction d'antibiotiques sur plusieurs jours. (21, 53)

Selon Arikoglu et al, les tests de réintroduction sont pratiqués chez l'enfant par voie orale lorsque les tests cutanés sont négatifs. Pour les enfants ayant eu une HSI, une dose initiale variant entre 1/10 000^e et 1/100^e de la dose thérapeutique est administrée, dépendant de la sévérité de la réaction. Quatre à cinq paliers sont pratiqués à des intervalles variant entre 30 et 60 minutes, jusqu'à atteindre la dose thérapeutique totale. Les patients sont ensuite gardés en étroite observation deux heures après la fin du test. Pour les enfants ayant eu une

HSR, la dose initiale administrée varie entre $1/1000^e$ et $1/100^e$ de la dose thérapeutique, puis 2 à 3 paliers sont pratiqués jusqu'à atteindre la dose thérapeutique totale. Ce protocole suit les recommandations de l'ENDA. (31)

En 2015, l'article de Marrs et al réalise une revue de la littérature concernant les allergies aux antibiotiques chez les enfants. Les auteurs recommandent l'utilisation des tests de réintroduction en première intention, pour les enfants ayant eu une réaction allergique initiale peu sévère. Des doses progressives de l'antibiotique suspecté doivent être administrées afin de surveiller et prendre en charge les moindres réactions pouvant apparaître durant le test. La voie intraveineuse n'est utilisée que si un service de soins intensifs est à proximité. La réintroduction est poursuivie à domicile durant trois jours. (56)

L'article de Mirakian et al de 2015 émet aussi des recommandations chez les enfants :

- Les enfants ayant eu une HSR, devraient avoir un test de réintroduction oral prolongé : première dose à l'hôpital et deux heures de surveillance, suivie de la dose thérapeutique complète pendant cinq jours à domicile.
- Les enfants ayant eu une HSI, devraient d'abord avoir des tests cutanés, avant le test de réintroduction à l'hôpital. (15)

Un récent article de Gomes et al (2016) fait une revue de la littérature des allergies médicamenteuses chez les enfants (Consensus de l'ENDA et l'EAACI). Selon les auteurs, il n'y a pas de recommandations clairement établies concernant la réintroduction des BL. Les protocoles sont en effet encore très controversés. Néanmoins, ils recommandent de tout d'abord calculer la dose thérapeutique usuelle de la BL selon le poids et l'âge de l'enfant. Puis, la dose initiale doit démarrer aux $1/10^e$ de la dose usuelle et procéder jusqu'à la moitié puis la totalité de la dose thérapeutique pour les accidents peu sévères et retardés. En revanche pour les réactions sévères, une dose initiale plus faible est recommandée : de $1/10000^e$ à $1/1000^e$ de la dose thérapeutique maximale. La dose quotidienne cumulée ne devrait pas être dépassée. Plusieurs intervalles de temps entre les administrations de doses sont proposés, variant de 20 minutes à 1 semaine, selon que la réaction est une HSI ou une HSR. (30)

Ainsi pour les enfants, la réintroduction est proposée soit après la réalisation des tests allergologiques, soit en 1^{ère} intention. Deux auteurs tiennent également compte du risque pour l'enfant.

Voies d'administration :

Comme pour les adultes, la voie d'administration utilisée est identique à celle qui a causé la réaction allergique initiale. Cependant la voie orale est toujours privilégiée quand c'est possible. La voie injectable sera proposée systématiquement dans certains articles ou si l'antibiotique testé est seulement administré par cette voie.

Dosages, intervalles de temps et paliers :

C'est sur ces points que de nombreuses revues sont divergentes. Beaucoup utilisent les recommandations de l'ENDA : la première dose est administrée au maximum à 1/10 000^e de la dose thérapeutique, puis plusieurs paliers (cinq maximum) sont proposés jusqu'à dose complète. L'intervalle de temps entre deux doses est de 20 minutes au minimum, et en moyenne de 30 minutes à 1 heure selon les articles.

Les dosages initiaux diffèrent selon le type de la réaction initiale : elles sont beaucoup plus basses en cas d'HSI qu'en cas d'HSR.

Pour les HSR non sévères, plusieurs articles proposent la poursuite du test de réintroduction à domicile, sous surveillance, jusqu'à une semaine au maximum. Cependant, selon Gomes et al, ces données doivent être confirmées dans différentes populations et dans des études prospectives plus importantes. (30)

Enfin, toutes les revues s'accordent sur le calcul des doses en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Surveillances :

Les surveillances des tests de réintroduction sont abordées dans l'article de Bousquet et al de 2007, elles sont sensiblement les mêmes que pour les adultes. Pour rappel, il s'agit de la surveillance de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle et éventuellement de la saturation transcutanée en oxygène pendant toute la durée de la réintroduction médicamenteuse. De plus, la surveillance est renforcée dès l'apparition de signes cliniques évoquant une réaction d'allergie (59). Il est aussi notamment impératif

d'avoir une unité de soins intensifs à proximité de la réintroduction médicamenteuse pour l'enfant et des recommandations écrites (molécules à administrer en cas de réaction durant le test...). (59)

Durée du protocole :

Elle dépend des intervalles de temps et des paliers choisis pour le test.

Mais plusieurs articles font état de 2 heures d'observation requise après la dernière dose de BL administrée.

Nous avons synthétisé ces données sous forme d'un tableau (Tableau IV).

En résumé, qu'il s'agisse des adultes ou des enfants, de nombreux protocoles de réintroduction des BL sont proposés, mais aucun consensus ne paraît établi. Les protocoles les plus récents s'inspirent des recommandations de l'ENDA.

Tableau IV. Synthèse des protocoles de réintroduction de BL chez l'enfant retrouvés dans la littérature.

	Indication	Voie d'administration	Dose initiale	Dose finale	Nombre de paliers	Intervalle de temps entre les doses	Durée du protocole	Surveillance requise après la fin du test	Poursuite en ambulatoire
Ponvert 1997	Après tests cutanés négatifs	NP	1 mg	Dose quotidienne cumulée	>5	20 à 30 minutes	24 à 48 h	NP	Oui pour HSR, de 5 à 7 jours
Blanca-López	NP	Orale	¼ de la dose	¼ de la dose	2	1 heure	5 jours	6 heures	Oui
Corzo-Higuera	NP	Identique à la réaction initiale, orale privilégiée	1/100 ^e	Dose thérapeutique	3	1 heure	NP	2 heures	Oui
Caubet	-Tests négatifs -Tests positifs	Orale	-150% de la dose -50%	-150% de la dose -100%	-1 -2	30 minutes	48 heures	2 heures	Oui
Moral	1 ^{ère} intention si faible risque, sinon après tests cutanés	Orale	1/50 ^e de la dose	Dose thérapeutique	3	1 heure	NP	NP	NP
Misirlioglu	NP	Identique à la réaction initiale, orale privilégiée	NP	Dose quotidienne en cumulée	≤5	30 minutes	NP	2 heures	Oui pour HSR, 5 jours
Colas	-HSI ou si risque -HSR	NP	-1/10 000 ^e de la dose -1/10 ^e	-Dose thérapeutique -Dose thérapeutique	- >5 -2	-30 minutes -30 minutes	-6 heures -3 heures	-3 heures -2 heures	Non
Arikoglu	Après tests cutanés négatifs	Orale	-1/10 000 ^e et 1/100 ^e (HSI) -1/1000 ^e et 1/100 ^e (HSR)	Dose thérapeutique	-4 à 5 -2 à 3	30 à 60 minutes	NP	2 heures	NP
Marrs	1 ^{ère} intention	Voie intraveineuse que si soins intensifs à proximité	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Oui, 3 jours
Mirakian	Après tests cutanés pour HSI 1 ^{ère} intention pour HSR	Orale	NP	Dose thérapeutique	NP	NP	NP	2 heures	Oui, 5 jours
Gomes	NP	NP	1/10 ^e de la dose Entre 1/10 000 ^e et 1/1000 ^e si réaction sévère	Dose thérapeutique	3	20 minutes à 1 semaine	NP	NP	NP

NP : Non Précisé

3) Fiche d'information des patients

Une publication de Bousquet et al. de 2007 décrit les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de réintroduction en allergologie et précise notamment les points essentiels devant figurer sur la lettre d'information des patients :

- Langue : française
- Langage : simple et facile à comprendre, termes techniques explicités dans le langage courant, ne pas utiliser des abréviations à outrance ou bien donner le sens de chaque mot la première fois qu'elles sont utilisées
- Syntaxe : phrases courtes, sans négation
- Mise en page : taille de police facile à lire, suffisamment grande ; texte aéré ; numéroter les pages
- Formulation : s'adresser directement au patient (« votre test de réintroduction ») ; éviter d'utiliser la troisième personne

Si la personne est mineure, donner également l'information à son représentant légal qui doit être présent lors du test.

Concernant le contenu de la lettre d'information, les points suivants sont à mentionner :

1. En-tête du service

2. Type et modalités de l'examen réalisé :

- test de réintroduction
- modalités de réalisation : prises à intervalles réguliers et à doses croissantes de l'allergène testé avec surveillance rapprochée avant et après chaque prise ;
- conditions de sécurité : l'examen est effectué dans un service hospitalier, en présence de personnel spécialement formé à cet effet . . .
- indiquer au patient qu'il doit durant toute la durée de l'examen rester dans le service

3. But de l'examen :

- confirmer ou infirmer l'existence d'une allergie

4. Réactions prévisibles lors de l'examen ou dans les suites immédiates :

-possibilité de survenue de réaction : dont des réactions cutanées, un bronchospasme, une anaphylaxie, voire un choc anaphylactique en utilisant des mots accessibles pour le patient

-indiquer au patient qu'en cas de survenue de symptômes, il doit immédiatement avertir le personnel médical

-en cas de négativité de l'examen : absence de réaction immédiate et selon les cas, possibilités de réactions retardées

5. Réactions possibles à distance de l'examen :

-types de réactions à décrire

-conduite à tenir en cas de réaction en dehors de la structure hospitalière : appel immédiat d'un médecin (faire le 15 si nécessaire, 112 d'un portable), prise immédiate du traitement d'urgence et avertir le médecin responsable du test de la survenue d'une réaction

6. Responsable de l'examen : Nom du médecin responsable, coordonnées de l'unité de soins

7. Traitement d'urgence : corticostéroïdes, antihistaminiques et adrénaline. Expliquer que ces traitements sont disponibles pendant la surveillance et expliquer l'ordonnance qui sera éventuellement remise en cas de possibilités de réactions retardées (59)

Le modèle de lettre d'information rédigé dans le service de dermatologie est très similaire à ces données de la littérature pour les points 1 à 7 cités, ainsi que pour la formulation.

2.3.2.2 Protocoles de réintroduction de BL proposés

En tenant compte des données de la littérature, des disponibilités en matériel et en médicaments du CHU de Dijon et des pratiques préexistantes dans chaque service, nous proposons plusieurs protocoles chez l'adulte et l'enfant. Le but est de disposer de protocoles pratiques pour une réalisation aisée et sûre dans les différents services hospitaliers.

Au préalable, les doses thérapeutiques usuelles de chaque antibiotique ont été recherchées et calculées (selon l'âge et le poids pour l'enfant). (67)

Chez l'adulte

- Agent testé : préparations commerciales des BL référencées au CHU de Dijon
- Voies d'administration : orale en premier lieu, injectable si nécessaire (médicament non disponible par voie orale)
- Dosage : dose initiale à $1/1000^e$ de la dose thérapeutique, puis $1/100^e$, puis $1/10^e$, jusqu'à la dose thérapeutique complète
- Nombre de paliers : 4
- Intervalles de temps entre les administrations : 1 heure
- Surveillances effectuées : pouls, tension et saturation, ainsi que les moindres signes cliniques toutes les 15 minutes
- Durée du protocole : 5 heures
- Conditions de réalisation : matériel nécessaire à disposition (pour la préparation, l'administration, les surveillances, le chariot d'urgence)
- Disposition d'une fiche d'information à destination du patient sur les modalités de l'examen : le modèle de fiche du service de dermatologie est conservé et reproduit en pneumologie, en ajoutant la saturation à la liste des surveillances (pouls, tension artérielle).

Chez l'enfant

- Agent testé : préparations commerciales des BL référencées au CHU de Dijon
- Voie d'administration : orale

- Dosage : dose initiale à $1/100^e$ de la dose thérapeutique, puis $1/10^e$, jusqu'à dose thérapeutique complète
- Nombre de paliers : 3
- Intervalles de temps entre les administrations : 1 heure
- Surveillances effectuées : pouls, tension et saturation, ainsi que les moindres signes cliniques toutes les 15 minutes
- Durée du protocole : 4 heures, sans poursuite à domicile
- Conditions de réalisation : après tests cutanés négatifs, matériel nécessaire à disposition (pour la préparation, l'administration, les surveillances, le chariot d'urgence)
- Disposition d'une fiche d'information à destination des parents sur les modalités de l'examen. Le modèle utilisé en dermatologie est conservé, mais en ajoutant trois modifications : s'adresser directement aux parents concernant leur enfant, ajouter la saturation à la liste des surveillances (pouls, tension artérielle), administration uniquement par voie orale (proposition en Annexe VI).

Date de demande
Date prévue pour les tests
Médecin prescripteur

Etiquette du malade

Protocole de réintroduction de l'amoxicilline

Voie abord + G5

Amoxicilline suspension pédiatrique per os 125mg/5ml à reconstituer (soit obtention d'un flacon de 60ml) ; Comprimé de 1 g de CLAMOXYL adulte (ou générique de la pharmacie)

PROTOCOLE DE REINTRODUCTION :

Vérifier que la lettre d'information a bien été remise au malade

- 0.05 ml per os de la solution pédiatrique reconstituée (soit 1.25mg d'amoxicilline)
- Puis 1 heure plus tard :
 - 0.5 ml de la solution pédiatrique reconstituée per os (soit 12.5mg d'amoxicilline)
 - Puis 1 h plus tard
 - 5 ml de la solution pédiatrique reconstituée per os (soit 125mg d'amoxicilline)
 - Puis 1 h plus tard 1 comprimé de 1g de CLAMOXYL adulte (ou générique de la pharmacie)
 - Autre dilution souhaitée :

Surveillances : toutes les 15mn jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament

- Tension artérielle
- Pouls
- Saturation
- Autres :

Sortie d'HJ : 2h après dernière prise

Date de demande
Date prévue pour les tests
Médecin prescripteur

Etiquette du malade

Protocole de réintroduction de la ceftriaxone

Voie abord + G5

CEFTRIAXONE 1 g poudre pour solution injectable, par voie injectable

Concentration solution mère : 1 g/5 mL

PROTOCOLE DE REINTRODUCTION :

Vérifier que la lettre d'information a bien été remise au malade

- Injection de 1 mg par voie intraveineuse lente
- Puis 1 heure plus tard
- Injection de 10 mg par voie intraveineuse lente
- Puis 1 heure plus tard :
- Injection de 100 mg par voie intraveineuse lente
- Puis 1 h plus tard
- Injection de 1 g par voie intraveineuse lente
- Autre dilution souhaitée :

Surveillances : toutes les 15mn jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament

- Tension artérielle
- Pouls
- Saturation
- Autres :

Sortie d'HJ : 2h après dernière prise

Date de demande
Date prévue pour les tests
Médecin prescripteur

Etiquette du malade

Protocole de réintroduction de la cefotaxime

Voie abord + G5

CEFOTAXIME 1 g poudre pour solution injectable, par voie injectable

Concentration solution mère : 1 g/5 mL

PROTOCOLE DE REINTRODUCTION :

Vérifier que la lettre d'information a bien été remise au malade

- Injection de 1 mg par voie intraveineuse lente
- Puis 1 heure plus tard :
- Injection de 10 mg par voie intraveineuse lente
- Puis 1 heure plus tard :
- Injection de 100 mg par voie intraveineuse lente
- Puis 1 h plus tard
- Injection de 1 g par voie intraveineuse lente
- Autre dilution souhaitée :

Surveillances : toutes les 15mn jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament

- Tension artérielle
- Pouls
- Saturation
- Autres :

Sortie d'HJ : 2h après dernière prise

Date de demande
Date prévue pour les tests
Médecin prescripteur

Etiquette du malade

Protocole de réintroduction de l'amoxicilline/acide clavulanique

Voie abord + G5

AUGMENTIN suspension pédiatrique per os 100 mg/12.5 mg par mL à reconstituer (soit obtention d'un flacon de 30ml) ; 1 sachet d'AUGMENTIN adulte 1 g/125 mg (ou générique de la pharmacie)

PROTOCOLE DE REINTRODUCTION :

Vérifier que la lettre d'information a bien été remise au malade

- 0.01 ml per os de la solution pédiatrique reconstituée (soit 1 mg d'amoxicilline et 0.125 mg d'acide clavulanique)
- Puis 1 heure plus tard :
- 0.1 ml de la solution pédiatrique reconstituée per os (soit 10 mg d'amoxicilline et 1.25mg d'acide clavulanique)
- Puis 1 h plus tard
- 1 ml de la solution pédiatrique reconstituée per os (soit 100 mg d'amoxicilline et 12.5 mg d'acide clavulanique)
- Puis 1 h plus tard 1 sachet d'AUGMENTIN adulte 1 g/125 mg (ou générique de la pharmacie)
- Autre dilution souhaitée :

Surveillances : toutes les 15mn jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament

- Tension artérielle
- Pouls
- Saturation
- Autres :

Sortie d'HJ : 2h après dernière prise

Date de demande

Etiquette du malade

Date prévue pour les tests

Médecin prescripteur

Protocole de réintroduction des céphalosporines de 3^e génération orales

Voie abord + G5

Cefpodoxime (ORELOX) ou céfixime (OROKEN) suspension pédiatrique per os 40mg/5ml à reconstituer (soit obtention d'un flacon de 100 mL pour la cefpodoxime et 40 mL pour la céfixime) ; 2 comprimés adulte d'ORELOX 100 mg ; 1 comprimé d'OROKEN 200 mg (ou génériques de la pharmacie)

PROTOCOLE DE REINTRODUCTION :

Vérifier que la lettre d'information a bien été remise au malade

- 0.025 ml per os de la solution pédiatrique reconstituée (soit 0.2 mg de céfixime ou de cefpodoxime)
- Puis 1 heure plus tard :
- 0.25 ml per os de la solution pédiatrique reconstituée (soit 2 mg de céfixime ou de cefpodoxime)
- Puis 1 heure plus tard :
- 2.5 ml de la solution pédiatrique reconstituée per os (soit 20 mg de céfixime ou de cefpodoxime)
- Puis 1 h plus tard
- 1 comprimé adulte d'OROKEN 200 mg ou 2 comprimés adultes d'ORELOX 100 mg (ou génériques de la pharmacie)
- Autre dilution souhaitée :

Surveillances : toutes les 15mn jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament

- Tension artérielle
- Pouls
- Saturation
- Autres :

Sortie d'HJ : 2h après dernière prise

Date de demande
Date prévue pour les tests
Médecin prescripteur

Etiquette du malade

Protocole de réintroduction d'une bêta-lactamine en pédiatrie

- Tests cutanés préalablement effectués
- Voie abord + G5
- Lettre d'information remise aux parents
- Explications données à l'enfant

POIDS de l'enfant :

Médicament :

Dose thérapeutique
pour une prise per os
ou une injection :.....

PROTOCOLE DE REINTRODUCTION :

- 1/100^e de la dose thérapeutique per os soitmg
- Puis 1 heure plus tard :
- 1/10^e de la dose thérapeutique per os soitmg
- Puis 1 heure plus tard :
- Dose totale thérapeutique per os soitmg
- Autre dilution souhaitée :

Surveillances : toutes les 15mn jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament

- Tension artérielle
- Pouls
- Saturation
- Autres :

Sortie d'HJ : 2h après dernière prise

2.4 Discussion

Les tests de réintroduction des BL sont de plus en plus fréquemment pratiqués au CHU de Dijon sous l'impulsion de la Fédération d'Allergologie, tant en pédiatrie que dans les services d'adultes. Notre travail montre un manque d'homogénéisation dans la pratique de ces tests. Une harmonisation de ces pratiques au sein des différents services effectuant des tests allergologiques est donc nécessaire.

Le service de dermatologie est le seul service ayant un protocole écrit pour la réintroduction de BL. Cependant ce protocole est confidentiel et uniquement destiné à la dermatologie elle-même ; de plus toutes les BL ne sont pas répertoriées.

Les autres services (pneumologie et pédiatrie) ne possèdent pas de protocoles écrits.

Enfin, les protocoles sont parfois différents selon les services pour une BL identique : la pratique est donc hétérogène au sein du même hôpital.

Les protocoles actuels en dermatologie ne sont pas inclus dans les dossiers patients informatisés et sont donc inaccessibles sur *DxCare* pour l'instant. Le seul document traçant est la feuille de prescription du médecin, ainsi que les fiches de surveillance des soignants. Outre les risques de perte d'information, cela implique par ailleurs l'impossibilité de réaliser des études cliniques pour les services, et les difficultés d'aide au codage des actes.

Toutefois, il est à noter que le service de dermatologie s'est récemment informatisé, depuis mars 2016, et commence à mettre en place ses protocoles sur *DxCare*. C'est donc un point positif. Les protocoles que nous proposons, après une phase d'évaluation dans le service de dermatologie, pourraient être mis à disposition des autres spécialités pratiquant les tests de réintroduction. Les paramètres de surveillance des tests de réintroduction par les soignants viennent également de se consigner dans ce logiciel. La sécurité des patients est d'autant plus améliorée.

Tous ces services n'ont pas à disposition une lettre d'information ou de consentement à destination des patients. La loi du 4 mars 2002 développe le droit à l'information pour le patient (57). Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), « L'information, qui est toujours orale, est primordiale. En complément de cette information, lorsque des documents écrits existent, il est recommandé de les remettre à la personne. Parce que ces mentions suffisent à servir de moyen de preuve en cas de litige, il

n'y a pas lieu de demander à la personne une confirmation signée de la délivrance de l'information ». Pour la pédiatrie, la HAS précise : « Comme toute personne, le mineur a le droit d'être informé. Mais ce droit est exercé par les titulaires de l'autorité parentale dans l'intérêt de l'enfant. Le professionnel de santé leur délivre cette information [...]. Le dossier médical porte la trace de l'information donnée tant aux titulaires de l'autorité parentale qu'au mineur » (68).

Au CHU de Dijon, le service de dermatologie possède une lettre d'information validée par la Direction du Droit des Patients (Angélique Greffier). Cependant, cette lettre n'est pas souvent conservée dans le dossier patient (papier ou informatisé).

Le service de pneumologie ne possède pas de lettre d'information ; il ne semble pas exister non plus de modèle spécifique en pédiatrie.

Après une revue de la littérature, les services de Pneumologie et de Dermatologie se situent dans les normes moyennes pour le protocole de réintroduction des BL chez les adultes pour ce qui concerne : le nombre de paliers (trois à quatre), les concentrations administrées et les surveillances. En revanche, l'intervalle de temps entre les doses est plus long que celui de la littérature (15, 39, 56, 58).

Concernant les enfants, il n'y a pas de possibilités de comparaison.

Le modèle de lettre d'information utilisé en dermatologie est tout à fait conforme à ce qui est retrouvé dans la littérature (59). Il pourra ainsi être également appliqué aux services de pneumologie et de pédiatrie (Annexe VI) en incluant les modifications citées (ajouter la saturation à la liste de surveillances, s'adresser aux parents et administration par voie orale pour la pédiatrie) et devra être conservé dans les dossiers patients.

Dans l'élaboration des protocoles de réintroduction de BL, nous avons volontairement proposé des fiches synthétiques et pratiques pour l'ensemble du personnel hospitalier qui réalise la réintroduction. Le protocole est donc inscrit sur une seule page.

Dans la mise en forme, la présence de cases à cocher est nécessaire :

- Elle indique le choix du médecin concernant les options qui seront proposées lors de la réintroduction de la BL (nombre de paliers qui leur convient).
- Pour la pédiatrie, c'est aussi une check-list afin de vérifier que tous éléments de sécurité du protocole ont bien été accomplis.

L'option « autre dilution » notifiée sur tous les protocoles offre également la liberté de prescription aux médecins. En effet, la ligne supplémentaire leur permet de commencer à des dilutions plus hautes s'ils le souhaitent, pour la réintroduction. Il faudra alors indiquer sur le protocole l'ordre des paliers à accomplir.

Il est à noter que sur chaque fiche figure un rappel pour la remise de la lettre d'information. Nous rappelons que celle-ci est primordiale avant la réintroduction avant de s'assurer de la compréhension du patient. Il existe une particularité pour la pédiatrie : des explications sont à fournir au préalable à l'enfant, avant l'examen. En effet, selon la HAS : « Le mineur reçoit lui-même une information adaptée à son degré de maturité. L'objectif de cette information spécifique est de l'associer à la prise de décision le concernant, sachant qu'en principe la décision est prise par les titulaires de l'autorité parentale » (68).

Une voie d'abord doit être posée et du glucose à 5% administré avant le test, pour pallier les effets secondaires en cas d'urgences. C'est pourquoi cette mention est inscrite sur la fiche.

En ce qui concerne les surveillances à destination du personnel médical et paramédical, celles-ci sont jointes directement sur le protocole. Les paramètres de surveillance doivent dans tous les cas être reportés dans le dossier patient.

Ces protocoles n'incluent pas de placebos, étant donné leur rareté de prescription au CHU de Dijon. En effet, les placebos sont proposés par les médecins en fonction du profil psychologique du patient. Ils dépendent donc d'un contexte particulier et sont décidés au cas par cas.

De façon plus détaillée dans la réintroduction :

- *Pour les adultes,*

Les **médicaments** proposés sont au nombre de six : amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, ceftriaxone, céfotaxime, cefpodoxime et céfixime. Comme expliqué précédemment, il s'agit des BL les plus fréquemment utilisées pour la réintroduction médicamenteuse au CHU de Dijon. Pour les pénicillines et les céphalosporines de 3^{ème} génération per os, des formes pédiatriques ont été requises afin d'obtenir plus facilement des hautes dilutions pour le patient adulte.

La **voie** orale est privilégiée, comme suggérée dans les données de la littérature (41), pour des raisons de sécurité. La voie injectable est utilisée uniquement pour les BL injectables.

Les **paliers** sont identiques pour toutes les BL afin de ne pas entraîner de sources d'erreurs pour le personnel soignant. Quatre paliers sont ainsi répertoriés, les différents choix de ces

paliers étant laissés aux médecins qui pratiqueront la réintroduction. Un nombre de paliers supérieur pourrait provoquer une éventuelle désensibilisation. Cela concorde avec les résultats de l'état des lieux au CHU de Dijon, et les données de la littérature (61).

L'**intervalle de temps** entre deux administrations est de 60 minutes, pour laisser suffisamment le temps au personnel soignant d'observer à quelle dose le patient réagirait éventuellement, en cas d'hypersensibilité immédiate (réaction dans l'heure qui suit la prise du médicament), et pour ne pas qu'il y ait de chevauchement avec la dose suivante administrée. Néanmoins, cet intervalle pourra potentiellement être réduit par la suite afin de s'approcher des pratiques des équipes scientifiques (16 à 30 minutes pour 60 % des équipes) (61).

D'après la littérature (48), la **dose** initiale de réintroduction se situe entre $1/10\ 000^e$ et $1/100^e$ de la dose thérapeutique, quels que soient la BL utilisée et le type d'HS. Nous avons donc choisi de la débiter à $1/1000^e$, ce qui est une dose initiale moyenne. En cas d'anaphylaxie, il est possible, sur la fiche que nous proposons, de débiter la réintroduction à un palier inférieur.

Le malade recevra en dernier palier la dose thérapeutique totale, conformément aux pratiques retrouvées dans la majorité des articles scientifiques (48, 49, 61). Ainsi, nous n'avons donc pas distingué l'HSI de l'HSR et avons présenté un seul protocole compatible avec ces deux types d'hypersensibilité, également pour des raisons pratiques de faisabilité.

Concernant le protocole de l'amoxicilline, nous avons choisi pour les trois premiers paliers de légèrement dépasser la dose thérapeutique pour une prise à : 1.25 g, ce qui explique les doses administrées : 1.25 mg pour la dilution au $1/1000^e$, 12.5 mg pour la dilution au $1/100^e$ et 125 mg pour la dilution au $1/10^e$. Ce choix de 1.25 g est légèrement supérieur à la dose moyenne recommandée (1 gramme, (67)). La suspension pédiatrique d'amoxicilline utilisée pour la réintroduction est au dosage de 125 mg /5 ml et les doses choisies sont plus facilement prélevées par les infirmières.

Pour tous les protocoles adultes, la dose thérapeutique cumulée par prise administrée au patient est légèrement supérieure à la norme. Nous avons en effet au total une réintroduction de 1.139 g pour l'amoxicilline (+13.9%), 222.2 g pour les céphalosporines de 3^{ème} génération per os et 1.111 g pour les autres BL et (+11.1%). Des choix de dilutions plus faibles n'auraient pas atteint la dose thérapeutique de 1 g (ou 200 mg pour les céphalosporines per os), c'est pourquoi nous avons estimé de légèrement dépasser celle-ci,

afin d'être certains de l'efficacité de la réintroduction. Certaines équipes de la littérature le pratiquent dont Messaad et al (49). De plus, le test est réalisé dans un cadre hospitalier, de ce fait le patient est sous surveillance constante et les soignants peuvent intervenir à tout moment si un effet indésirable se déclare.

Pour tous ces protocoles proposés, la dose quotidienne cumulée n'est jamais dépassée.

Les **surveillances** présentées pour les protocoles reflètent celles de la littérature (59). La fréquence choisie n'est pas documentée dans les revues bibliographiques, mais le temps de 15 minutes est réalisable en pratique et suffisamment court pour repérer les moindres changements cliniques et physiologiques du patient lors de la réintroduction. Par ailleurs, les tests sont effectués en hospitalisation de jour et le malade peut à tout moment alerter une infirmière ou un médecin pour signaler un quelconque effet indésirable.

Le temps de surveillance est de 2 heures au minimum après la dernière prise du médicament par sécurité : cette durée est vue dans la littérature (59).

Pour les adultes, il existe donc une homogénéisation des protocoles, identique pour toutes les BL.

- *Pour les enfants,*

L'**inscription** du poids et de la dose thérapeutique pour une prise est obligatoire avant le début du test pour s'assurer de la bonne réintroduction de la BL, en s'adaptant à chaque enfant (30, 67).

Comme pour l'adulte, la réintroduction médicamenteuse se réalise après des tests cutanés négatifs : tout d'abord parce qu'il s'agit d'un protocole lourd et coûteux, ensuite pour des raisons de sécurité : la réintroduction étant très risquée, et enfin car les tests cutanés sont d'une bonne orientation diagnostique (37). Ainsi la réintroduction de BL sera pratiquée en **deuxième intention** pour les enfants.

La **voie** orale est choisie pour les logiques évoquées dans la littérature, notamment par sécurité : l'absorption est plus lente et la survenue d'effets indésirables peut donc être traitée rapidement, comparativement à la voie parentérale (48).

Trois **paliers** sont préconisés : c'est une moyenne retrouvée dans les protocoles en pédiatrie (30, 42, 55), et il est difficile de faire plus en pratique pour les enfants. C'est donc le seul paramètre qui diffère par rapport au protocole de l'adulte.

L'**intervalle de temps** choisi entre les doses est identique à celui des adultes : 60 minutes (42, 55, 64). Avec un raisonnement similaire, il pourra aussi être diminué par la suite (30 à 60 minutes en moyenne)(31, 33, 34, 63, 66).

Il en est de même pour les **surveillances** : tension artérielle, pouls, saturation toutes les 15 minutes comme chez les adultes et pour les mêmes raisons (59). Le temps de surveillance est aussi de 2 heures après la dernière administration de BL, ceci étant souvent répertorié dans les articles scientifiques (15, 31, 33, 40, 63).

La **dose** initiale débute à $1/100^e$ de la dose thérapeutique : ce choix est justifiable car les doses pédiatriques sont déjà très faibles et il est difficilement réalisable d'obtenir une plus grande dilution. De plus, la nécessité de tests cutanés négatifs en amont assure une plus grande sécurité avant la réintroduction. Cependant certaines équipes de la littérature scientifique démarrent la dose initiale à $1/1000^e$ en cas d'HSR, voire $1/10\ 000^e$ en cas d'HSI (30, 31, 34). Ce choix de débiter à $1/100^e$ peut donc être revu : par exemple, les médecins peuvent décider une dilution plus haute (jusqu'à $1/10\ 000^e$) en cas de réactions sévères. Comme la majorité des études, la dose finale est la dose thérapeutique complète, mais sans dépasser la dose cumulée recommandée pour les enfants (pas de prise de risque). Ces options s'inspirent également des recommandations de l'ENDA (30). A l'instar des protocoles proposés chez l'adulte, nous ne distinguons pas l'HSI de l'HSR : le but est d'avoir un protocole pédiatrique simple et utilisable en pratique, sous réserve de la décision du médecin prescripteur.

Certains auteurs, dont Ponvert et al, réintroduisent les BL **en ambulatoire** en cas d'HSR non sévères (65). Nous proposons de toujours les effectuer en **hospitalisation** pour des raisons de sécurité, suivant ainsi le consensus de l'ENDA. Cette attitude est renforcée par l'étude de Gomes et al qui incite à la prudence et propose des études prospectives plus importantes avant de prescrire des tests de réintroduction en ambulatoire (30). Enfin, de façon plus minoritaire, la « politique des antibiotiques » chez les enfants limite leur administration si elle n'est pas indispensable (69).

Pour synthétiser, la fiche pédiatrique est volontairement « ouverte », pour s'adapter à chaque enfant.

Nous avons donc proposé des protocoles pratiques, tenant compte à la fois des besoins des équipes médicales du CHU de Dijon, et des habitudes préexistantes en accord avec les données les plus récentes de la littérature.

CONCLUSIONS

THÈSE SOUTENUE par **Gwennola FOREST**

CONCLUSIONS

Les tests de réintroduction de bêta-lactamines sont une étape très importante dans la prise en charge des patients allergiques car ils permettent non seulement de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une allergie aux bêta-lactamines, mais aussi de proposer une solution alternative lorsque l'allergie est avérée.

Ils sont contre-indiqués dans les toxidermies graves de type retardées et doivent être nécessairement réalisés par des médecins expérimentés, à proximité d'un service de réanimation.

S'ils sont considérés par la littérature comme le « gold standard » des tests, ils sont néanmoins très risqués et peuvent mettre en jeu la vie des patients. Ainsi, ils doivent être envisagés seulement après avoir évalué le rapport bénéfice-risques chez les patients, pour ne pas compromettre leur sécurité.

Nous avons constaté, après avoir effectué un état des lieux au CHU de Dijon et une revue de la littérature sur le sujet, que les protocoles de réintroduction des bêta-lactamines étaient hétérogènes.

L'harmonisation proposée au CHU de Dijon devrait permettre une amélioration des pratiques professionnelles. Cependant, elle sera à discuter et nécessitera une évaluation durable par la Fédération d'Allergologie.

Les Directeurs de thèse,



Le Président,



Vu pour l'autorisation de
soutenance

Dijon, le 03/06/2016
Le Vice-Doyen,



UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
Faculté des Sciences
de Santé
Scolarité
Pharmacie
Y. ARTUR

Bibliographie

1. Groupe d'études et de recherches en dermato-allergologie. Progrès en dermato-allergologie: Grenoble 2005 [26e cours d'actualisation en dermato-allergologie]. John Libbey Eurotext; 2005. 360 p.
2. Ben Hayoun M, Bourrier T, Pognonec C, Sanfiorenzo C, Marquette CH, Leroy S. Impact du bilan d'allergie aux bêta-lactamines sur les médecins généralistes dans une cohorte de 154 patients. *Rev Fr Allergol*. 2015 Sep;55(5):333–40.
3. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F-B, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *MS Médecine Sci*. 2003;19(3):327–36.
4. Demoly P. Allergies médicamenteuses : Conduite pratique du diagnostic [Internet]. 2002 [cited 2015 Apr 30]. Available from: http://gdp-cergy.pagespro-orange.fr/Documentsli%E9s/allergie_medic_montpellier2002_diapo.pdf
5. Bérard F, Nicolas J-F. Hypersensibilité aux médicaments [Internet]. 2011 [cited 2015 Apr 30]. Available from: http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/HS-aux-medicaments.pdf
6. Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités. *Médecine Mal Infect*. 2009 May;39(5):278–87.
7. Johansson SGO, Hourihane J., Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001 Sep 1;56(9):813–24.
8. Ripert C. Tests cutanés dans les toxidermies par hypersensibilité retardée aux produits de contraste iodés. [Dijon]: Médecine; 2010.
9. Comte D, Petitpierre S, Spertini F, Bart PA. Allergie aux β -lactamines. *Rev Med Suisse*. 2012;8:836–42.
10. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med*. 2003 Oct 21;139(8):683–93.
11. Paradis H, Thirion DJ, Bergeron L. Les allergies croisées aux antibiotiques: comment s'y retrouver ? *Pharmactuel*. 2009;42(1):22–33.
12. Raffard M. Allergie médicamenteuse. 2011 [cited 2015 Jun 21]; Available from: http://afvp.info/vietnamien/galleryUpload/921_Livre%20allergo-Franco-Viet_11.pdf
13. Rival-Tringali A-L, Gunera-Saad N, Bérard F, Nicolas J-F. Que faire devant une allergie médicamenteuse ? *Décision Thérapeutique En Médecine Générale*. 2006 May;31.
14. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jan;39(1):43–61.
15. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb;45(2):300–27.

16. Birnbaum J VD, Pradal M, Koepfel M-C. Drug allergy. 2007 [cited 2015 Nov 11]; Available from: <http://www.phadia.com/PageFiles/27357/Drug-Book-web.pdf>
17. SPIFL, Infectiologie. Allergie aux bêta-lactamines [Internet]. 2014 [cited 2015 Dec 7]. Available from: <http://www.infectiologie.com/site/info-antibio-2014-03.php>
18. Chemelle J-A. Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des β -lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé [Internet]. [Lyon I]: Claude-Brenard; 2010 [cited 2015 Jun 29]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00860118/document>
19. Ariza A, Mayorga C, Fernández TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D, Sánchez-Gómez FJ, Blanca M, Torres MJ, Montañez MI. Hypersensitivity Reactions to β -Lactams: Relevance of Hapten-Protein Conjugates. 2015.
20. Mertes P-M, Guéant J-L, Demoly P. L'allergie aux antibiotiques [Internet]. 2007 [cited 2015 Apr 30]. Available from: <http://www.mapar.org/article/pdf/702/L%E2%80%99allergie%20aux%20antibiotiques.pdf>
21. Demoly P. Les allergies médicamenteuses. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 2007 Jan 1;10(1):34–43.
22. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Vénérologie. 2007 Apr;134(4, Part 1):391–401.
23. Baron A. Évaluation d'un protocole de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant. [Nantes]; 2015.
24. Azria R, Barry B, Bingen E, Cavallo J-D, Chidiac C, Francois M, et al. Antibiotic stewardship. Med Mal Infect. 2012;42(10):460–87.
25. Iten A, Plojoux J, Tamarcaz P. Allergies aux pénicillines et aux céphalosporines : faut-il craindre les réactions croisées ? [Internet]. 2007 [cited 2016 Apr 10]. Available from: <http://www.revmed.ch/rms/2007/RMS-129/32618>
26. Atanasković-Marković M, Velicković TC, Gavrović-Jankulović M, Vucković O, Nestorović B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. 2005 Jun;16(4):341–7.
27. Epaulard O. Les allergies aux anti-infectieux [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 30]. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre_allergies_OEpaulard.pdf
28. Galera C, Kacimi D, Jolivet A, Bousquet PJ, Demoly P. Allergie aux céphalosporines : intérêt des tests cutanés. Rev Fr Allergol. 2010 Jun;50(4):398–405.
29. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2014 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationale 2014). Rev Fr Allergol. 2015 Oct;55(6):413–33.

30. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016 Feb 1;71(2):149–61.
31. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm*. 2015 Aug;37(4):583–91.
32. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, De Blic J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy*. 2007 Jan 1;62(1):42–6.
33. Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):218–22.
34. Colas H, David V, Molle I, Bernier C, Magnan A, Pipet A. Tests de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant : hospitalisation ou consultation ? Proposition d'un arbre décisionnel. *Rev Fr Allergol*. 2014 Jun;54(4):300–6.
35. Ponvert C, Bourrier T. Les éruptions des enfants traités par des médicaments courants : résultent-elles d'une hypersensibilité médicamenteuse et quel bilan faut-il effectuer ? *Rev Fr Allergol*. 2013 Apr;53(3):253–61.
36. 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 Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Jun;22(4):411–8.
37. Ponvert C. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments courants de l'enfant : arbre décisionnel. *Arch Pédiatrie*. 2011 Apr;18(4):486–92.
38. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler W.J. Drug hypersensitivity: questionnaire [Internet]. 1999. Available from: http://www.eaaci.org/attachments/668_Questionnaire_DrugIG.pdf
39. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int*. 2015;24(3):94–105.
40. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. [cited 2015 Nov 23]. Available from: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/>
41. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr 1;69(4):420–37.
42. Corzo-Higuera JL. Drug provocation tests in children: Indications and interpretation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009 Nov;37(6):321–32.
43. Barbaud A. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2009 Aug;136(8–9):635–44.
44. Vigan M. Lecture des tests épicutanés. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2009 Aug;136(8-9):606–9.

45. Autegarden É. Le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale: validation d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de référence [Internet]. Paris 5; 2013 [cited 2015 Jun 21]. Available from: <https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/dumas-01016546/document>
46. Collet E. Tests de réintroduction des médicaments - Congrès Francophone d'Allergologie. In 2015.
47. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):183–93.
48. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854–63.
49. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004 Jun 15;140(12):1001–6.
50. Demoly P. Allergie médicamenteuse [Internet]. 2012 [cited 2015 Apr 30]. Available from: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/Ressources-locales/Pneumo/MIA_Pneumo_Allergies_medicamenteuses.pdf
51. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003 Oct 1;58(10):961–72.
52. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy*. 2004 Nov 1;59(11):1153–60.
53. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):12.
54. García Núñez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Mármol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):41–7.
55. Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Nov;39(6):337–41.
56. Marrs T, Fox AT, Lack G, du Toit G. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child*. 2015 Jun;100(6):583–8.
57. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002-303 Mar 4, 2002.
58. Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles. Service de Pneumologie-Test de provocation spécifique [Internet]. 2008 [cited 2015 Dec 7]. Available from: <http://www.saintluc.be/services/medicaux/pneumologie/tests-specifiques.php>

59. Bousquet P-J, Rance F, Deschildre A, De Blay F, Lefrant J-Y, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2007;47(4):323–32.
60. GIP ASIP Santé. DMP: Site d'informations du Dossier Médical Personnel [Internet]. 2010 [cited 2015 Jul 13]. Available from: <http://www.dmp.gouv.fr/>
61. Richter AG, Nasser SM, Krishna MT. A UK national survey of investigations for beta-lactam hypersensitivity – heterogeneity in practice and a need for national guidelines – on behalf of British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug 1;43(8):941–9.
62. Ponvert C, Mazeyrat R, Scheinmann P, Paupe J, de Blic J. Exploration allergologique des réactions aux bêtalactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 50 cas, comportant des tests cutanés à lecture immédiate, des RAST et des tests de réintroduction par voie orale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1996 Apr;36(2):162–75.
63. Ponvert C, Scheinmann P, De Blic J, Paupe J. L'allergie aux bêtalactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 160 enfants, ayant comporté des tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, et des tests de réintroduction per os. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1997;37(6):725–31.
64. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):229–33.
65. Ponvert C, Scheinmann P. Les réintroductions médicamenteuses chez l'enfant peuvent-elles être effectuées en ambulatoire ? ...oui. *Rev Fr Allergol*. 2010 Apr;50(3):179–83.
66. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Nov;25(7):685–90.
67. Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cited 2016 May 24]. Available from: <https://www.vidal.fr/>
68. Haute Autorité de Santé. Délivrance de l'information à la personne sur son état de santé- Recommandation de bonne pratique [Internet]. 2012 [cited 2016 Jun 10]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/recommandations_-_delivrance_de_linformation_a_la_personne_sur_son_etat_de_sante.pdf
69. ANSM. Plan national d'alerte sur les antibiotiques - Contribution de l'ANSM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 9]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-Contribution-de-l-ANSM/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-Contribution-de-l-ANSM/(offset)/1)

Annexes

Annexe I : Classification des bêta-lactamines, adaptée de Vidal.fr, consultée en juin 2016

Classification des bêta-lactamines	Principes actifs disponibles en France
Pénicilline du groupe G et V	Benzylpénicilline sodique Phénoxyéthylpénicilline Benzathine-benzylpénicilline
Pénicilline du groupe M	Cloxacilline Oxacilline
Pénicilline du groupe A	Amoxicilline Ampicilline
Carboxypénicilline	Ticarcilline Témocilline
Uréidopénicilline	Pipéracilline
Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	Céfadroxil Céfalexine Céfazoline Céfaclor Céfradine
Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	Céfuroxime Céfoxitine Céfamandole
Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Céfotaxime Ceftriaxone Ceftazidime Céfixime Cefpodoxime Céfotiam
Céphalosporines de 4 ^{ème} génération	Céfépime Cefpirome
Autres céphalosporines et pénèmes	Ceftaroline Ceftobiprole
Carbapénèmes	Imipénème Méropénème Ertapénèm
Monobactames	Aztréonam
Inhibiteurs des bêta-lactamases	Acide clavulanique Sulbactam Tazobactam

Annexe II : Questionnaire ENDA/EAACI, P. Demoly et al, 1999 (pages suivantes)

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR :

Nom : Centre : Date :

PATIENT :

Nom : Date de naissance : Age :ans Poids :kg
Profession : Origine ethnique: Sexe : M F Taille :cm

PLAINTES ACTUELLES :

Prise **REACTION MEDICAMENTEUSE : 1: par rapport au 1er jour 2: par rapport à dernière prise** 1 2
ant.

- 1- Date de la réaction: Chronologie:
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-
- 6-

SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

- Angioedème --> localisation :
- Conjonctivite
- Eczéma de contact Cause topique Cause hématogène
- Exanthème maculeux
- Exanthème maculopapuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Prurit isolé
- Purpura --> Taux des plaquettes:.....
 palpable hémorragique-nécrotique
 Atteinte viscérale
- Pustulose exanthématique aigüe généralisée
- Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
- Urticaire
- Vasculite urticaire
- Autres (préciser morphologie et localisation) :

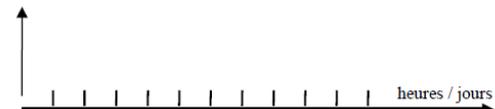
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....
.....

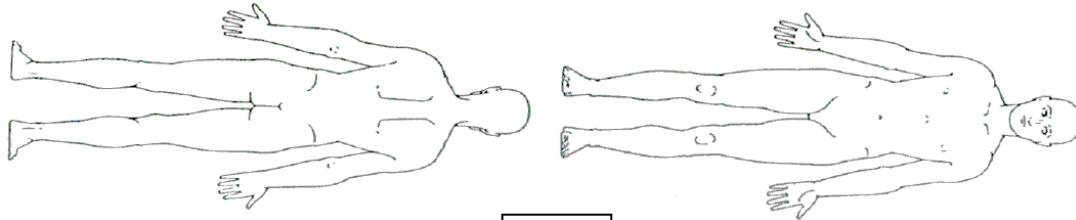
FACTEURS FAVORISANTS:

- Infections virales : grippale Autres
- Fièvre
- Photosensibilité (lésions photodistribuées) ? Non Oui Ne sait pas
- Stress
- Exercice
- Autres (préciser) :

EVOLUTION: Intensité



LOCALISATION DES LESIONS ET EVOLUTION (↑ ↓, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)



généralisé

SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

- Diarrhée
- Douleurs gastro-intestinales
- Nausée, vomissements
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

- Dyspnée --> DEP ou VEMS :.....
- Dysphonie
- Rhinite:
- Rhinorrhée
- Eternuements
- Obstruction nasale
- Sifflements / Bronchospasme
- Toux
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES ASSOCIES:

- Arthralgie/Myalgie --> Localisation/s :.....
- Douleur/Brûlure --> Localisation/s :.....
- Fièvre :°C
- Lymphadénopathie --> Localisation/s :.....
- Oedème: --> Localisation/s:.....
- Perte de connaissance
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES:

- Arythmie
- Collapsus
- Hypotension --> Pression artérielle: mmHg
- Tachycardie --> Poulx:/min
- Autres (préciser) :

SYMPTOMES PSYCHIQUES:

- Angoisse / Réactions de panique
- Hyperventilation
- Malaise
- Sueurs
- Vertige
- Autre (préciser) :

IMPLICATION D'AUTRES ORGANES:

(ex. neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, cytopénie, hépatite...)

-
-
-
-

MEDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLEME :

.....

MEDICAMENTS SUSPECTES:

Nom générique du médicament ± additifs / Indication:	Dose quotidienne / Voie Durée du traitement :	Intervalle prise/ réaction	Prise antérieure de ce(s) médicament(s):
1.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
2.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
3.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
4.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
5.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
6.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:

Traitement de l'épisode aigu : Pas de traitement Consultation urgente Hospitalisation

- Arrêt des médicaments suspectés N° #
- Antihistaminiques locaux oraux systémiques; --> préciser :
- Corticostéroïdes locaux oraux systémiques; --> préciser :
- Bronchodilatateurs locaux systémiques; --> préciser :
- Traitement de choc adrénaline remplissage vasculaire autres :
- Réduction simple de dose de :
- Changement de médicaments pour : type/nom : tolérance :
- Autre (préciser) :

MEDICAMENTS EN COURS: Antihistaminiques: β-Bloquants:

Autres médicaments:

HISTOIRE PERSONNELLE :

1) Y A T IL EU DES SYMPTOMES SIMILAIRES OBSERVES SANS PRISE DU MEDICAMENT INCRIMINE ? : Oui Non Ne sait pas

.....

2) ANTECEDENTS :

- Asthme Autoimmunité (Goujerot, Lupus, etc) Urticaria pigmentosa / mastocytose
 - Polyposse naso-sinusienne Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...)
 - Mucoviscidose Chirurgie du disque intervertébral Urticair chronique
 - Diabète Foie : HIV positif
 - Autre/Préciser : Rein :
-

3) MALADIES ALLERGIQUES: (ex. pollinose, dermatite atopique, allergie alimentaire, allergie aux venins d'hyménoptères, allergie au latex, etc.)

.....

4) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE PRECEDENTES CHIRURGIES (préciser le nombre, avec/sans réaction):

- Dentaires: Pas de réaction
- Anesthésies loco-régionales: Pas de réaction
- Anesthésies générales: Pas de réaction

.....

5) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS (oui/non): Polio Tétanos

Rubéole Rougeole Hépatite B Diphtérie Autres:

HISTOIRE FAMILIALE :

Allergies / Allergies médicamenteuses :

TESTS DIAGNOSTIQUES :

RESULTATS

1) PENDANT L'EPISODE AIGU:		DATE	NORMAL	ANORMAL	DOUTEUX
<u>Sang:</u>	<input type="checkbox"/> NFS: <input type="checkbox"/> Eosinophiles:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Autres:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ECP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> CRP / VS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Cytométrie (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Histamine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Trypsase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Foie:</u>	<input type="checkbox"/> GOT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> GPT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> γGT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Phosphatase alk.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Rein:</u>	<input type="checkbox"/> Créatinine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Méthylhistaminurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Autres:</u>	<input type="checkbox"/> Médiateurs (IL-4-5-10)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Complexes immuns circ.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Biopsie cutanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
			
	<input type="checkbox"/> Complément	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
2) AU DECOURS:			NEGATIF	POSITIF	DOUTEUX
<u>Tests cutanés:</u>	<input type="checkbox"/> Prick:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> IDR:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Patch:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
<u>Tests sanguins:</u>	<input type="checkbox"/> IgE totales		<input type="checkbox"/> Valeur:	
	<input type="checkbox"/> IgE spécifiques : <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST		<input type="checkbox"/> Valeur:	
		<input type="checkbox"/> Valeur:	
		<input type="checkbox"/> Valeur:	
	<input type="checkbox"/> IgG spécifiques/Test de Coombs indir.		<input type="checkbox"/> Valeur:	
	<input type="checkbox"/> Autre:		<input type="checkbox"/> Valeur:	
<u>Tests cellulaires:</u>	<input type="checkbox"/> TTL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Test d'activation des basophiles (préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> CAST:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Autre:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Tests de provocation:</u>	<input type="checkbox"/> Anesthésiques locaux :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> AINS :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Aspirine :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Paracétamol :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> β-lactamines :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

CONCLUSIONS:

Réaction de type I (médiée par les IgE) à : A.....

Réaction de type II (médiée par les anticorps) à : B.....

Réaction de type III (à complexes immuns) à : C.....

Réaction de type IV (cellulaire) à : D.....

Réaction cytotoxique (cellulaire) à : E.....

Réaction pseudoallergique à : F.....

Réaction pharmacologique à : G.....

Réaction psychologique à : H.....

Autre: à : I.....

ECHELLE DE PROBABILITE: (marquer la lettre du médicament sur l'échelle)

Très vraisemblable Vraisemblable Plausible Doux Exclue / Non cotée



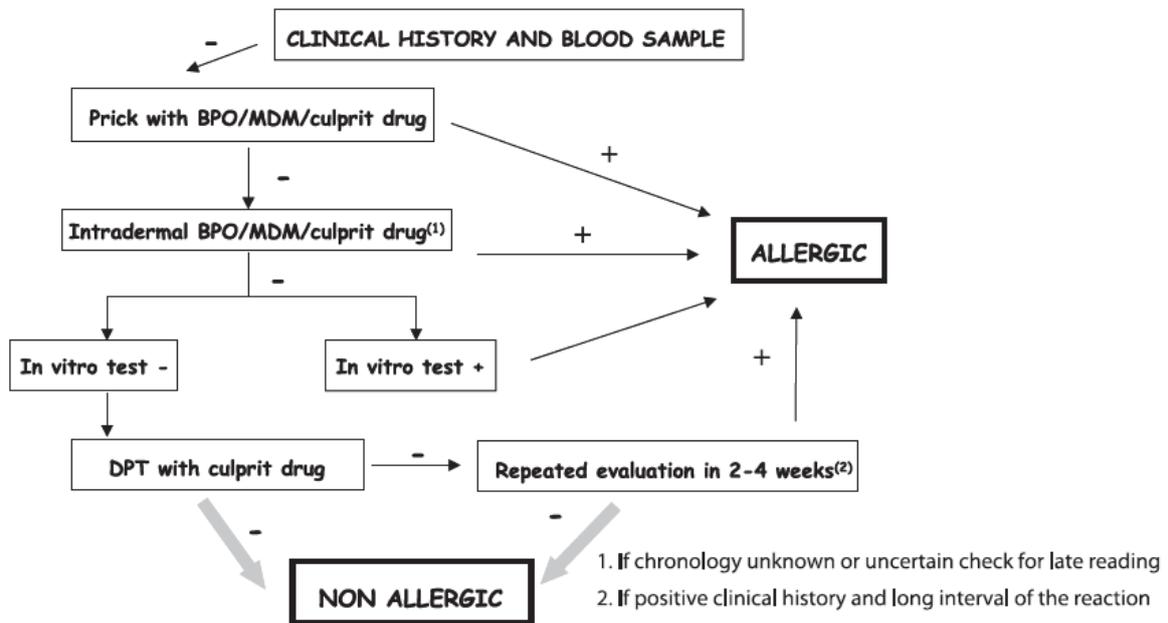
DECLARATION AU CRPV ? Non Oui Score : C:....., S:....., I:..... Date:

REMARQUES:

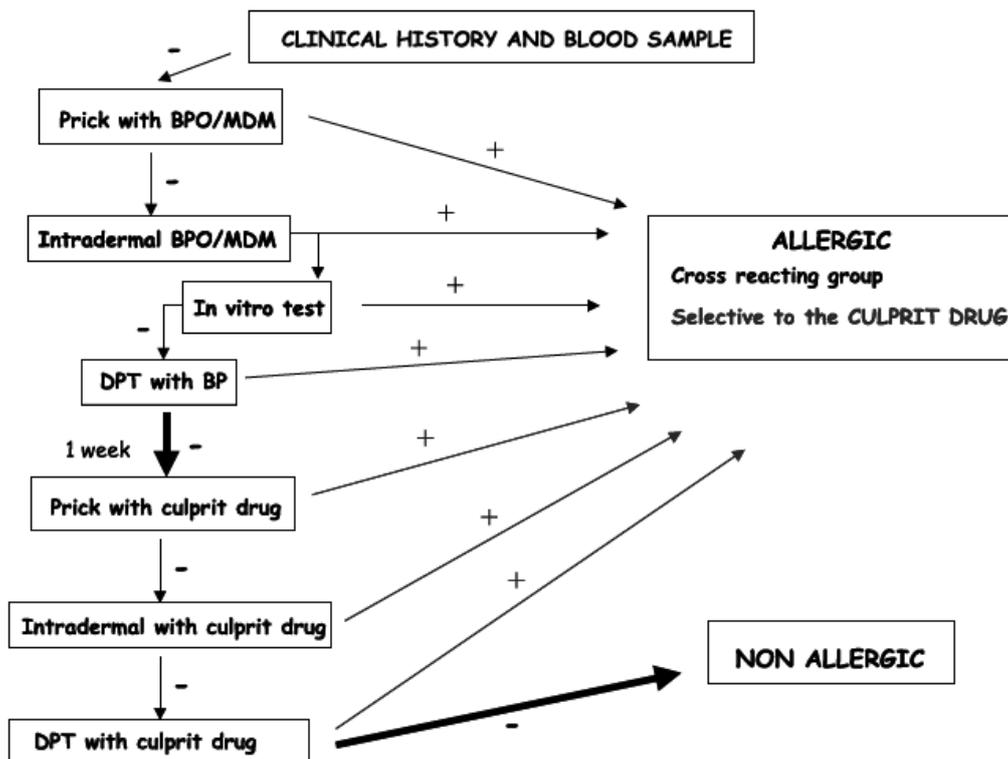
.....

.....

Annexe III: Algorithmes court et long pour le diagnostic d'une HSI aux BL, tiré de Torres et al, Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics, 2003

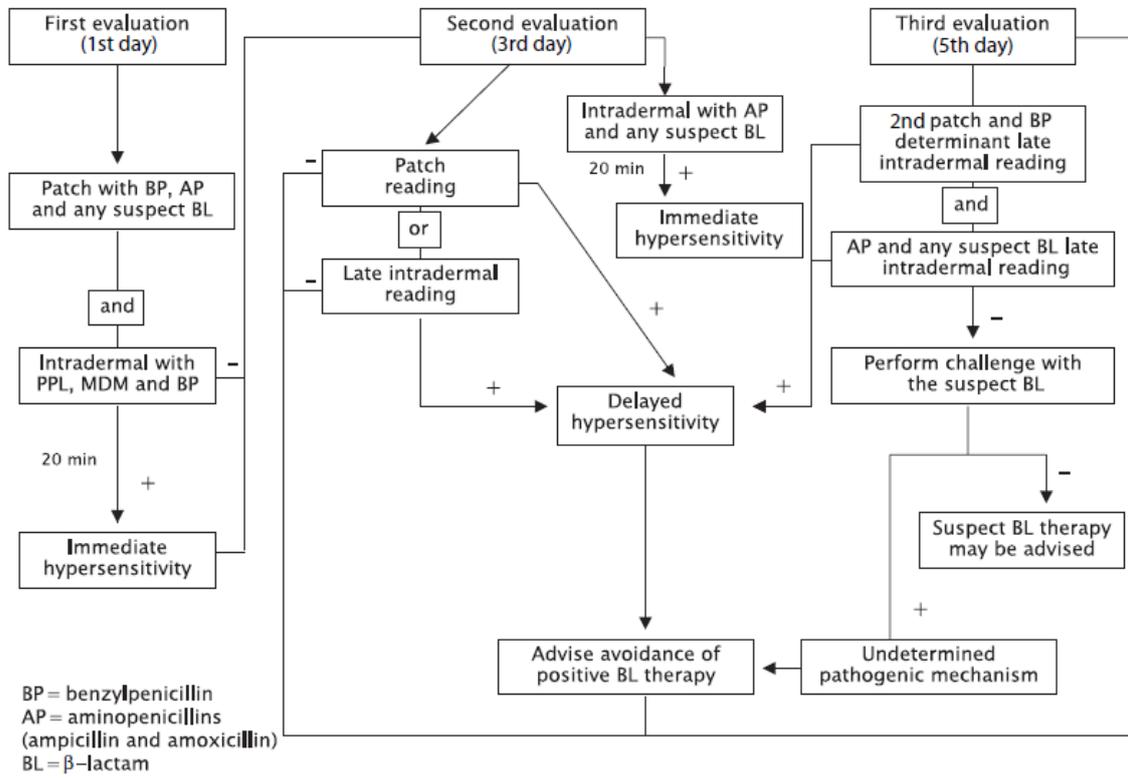


BPO: Benzylpenicilloyl; MDM: minor determinants mixture; DPT: drug provocation test



BP : benzylpenicillin

Annexes IV : Algorithme du diagnostic d'une HSR aux BL, tiré de Romano et al, Diagnosis of non immediate reactions to beta-lactam antibiotics, 2004



Annexe V : Fiche d'information à destination du patient sur les modalités de l'examen de réintroduction de la BL actuellement en service de dermatologie du CHU de Dijon



Service de Dermatologie
Unité de dermato-allergologie

Le

Madame, Monsieur,

Vous allez bénéficier prochainement d'un test de réintroduction pour le médicament suivant :

Prescrit par le Dr

Ce test a pour but de montrer que vous n'êtes pas allergique à ce médicament ou au contraire de confirmer l'allergie.

Il consiste en l'administration à intervalles réguliers et à doses croissantes par voie orale ou intraveineuse de ce médicament.

Ce test est réalisé en milieu hospitalier en présence d'un personnel spécialement formé à cet effet. Vos constantes (pouls, tension artérielle) seront surveillées durant toute la durée du test jusqu'à 2h après la dernière prise du médicament.

Certaines réactions peuvent se produire durant ce test :

- Il s'agit la plupart du temps de réactions bénignes et rapidement réversibles sous traitement : comme la survenue d'une urticaire ou d'un prurit.
- Exceptionnellement, ces réactions peuvent être plus importantes comme une crise d'asthme ou une chute de tension.

C'est pour cette raison qu'il est obligatoire que vous restiez dans le service durant toute la durée de l'examen et que vous appelez le personnel du service si un symptôme apparaissait afin que nous puissions le traiter rapidement.

Nous restons à votre disposition pour répondre à vos interrogations ou questions en lien avec ce test. Dans les 72h après votre sortie du service vous pouvez signaler des événements qui vous sembleraient inhabituels et liés à la réintroduction médicamenteuse aux numéros suivants :

- secrétariat du Dr : 03 80 29 33 36
- Hôpital de jour de Dermatologie : 03 80 29 3857
- et en cas d'urgence le Centre 15

Annexe VI: Proposition d'une lettre d'information sur les modalités de l'examen de réintroduction de la BL pour le service de pédiatrie du CHU de Dijon

Service de Pédiatrie

Le

Madame, Monsieur,

Votre enfant va bénéficier prochainement d'un test de réintroduction pour le médicament suivant :

Prescrit par le Dr

Ce test a pour but de montrer qu'il n'est pas allergique à ce médicament ou au contraire de confirmer l'allergie.

Il consiste en l'administration à intervalles réguliers et à doses croissantes par voie orale de ce médicament.

Ce test est réalisé en milieu hospitalier en présence d'un personnel spécialement formé à cet effet. Les constantes (pouls, tension artérielle, saturation) seront surveillées durant toute la durée du test jusqu'à 2 h après la dernière prise du médicament.

Certaines réactions peuvent se produire durant ce test :

- Il s'agit la plupart du temps de réactions bénignes et rapidement réversibles sous traitement : comme la survenue d'une urticaire ou d'un prurit.
- Exceptionnellement, ces réactions peuvent être plus importantes comme une crise d'asthme ou une chute de tension.

C'est pour cette raison qu'il est obligatoire que votre enfant reste dans le service durant toute la durée de l'examen et que vous appelez le personnel du service si un symptôme apparaissait afin que nous puissions le traiter rapidement.

Nous restons à votre disposition pour répondre à vos interrogations ou questions en lien avec ce test. Dans les 72h après votre sortie du service, vous pouvez signaler des événements qui vous sembleraient inhabituels et liés à la réintroduction médicamenteuse aux numéros suivants :

- secrétariat du Dr :
- Hôpital de jour de Pédiatrie :
- et en cas d'urgences le Centre 15

TITRE DE LA THÈSE

PROTOCOLES DE REINTRODUCTION DES BETA-LACTAMINES AU CHU DE DIJON : VERS UNE HARMONISATION DES PRATIQUES

AUTEUR

Gwennola FOREST

RESUMÉ

Les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée de nos jours. Cette classe médicamenteuse peut entraîner des réactions allergiques potentiellement graves. Toutefois, la plupart des exanthèmes observés chez des patients prenant des bêta-lactamines ne sont pas d'origine allergique. Il est donc essentiel de s'assurer du diagnostic d'allergie à une bêta-lactamine par un bilan allergologique comportant : un recueil médical précis, une évaluation de l'imputabilité de la bêta-lactamine suspecte et la réalisation de tests cutanés et de réintroduction médicamenteuse. Ces tests de réintroduction se déroulent en milieu hospitalier. Un état des lieux des protocoles déjà utilisés au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon dans trois services pratiquant les tests de réintroduction aux bêta-lactamines a été effectué, mettant en évidence une grande hétérogénéité des pratiques. Il n'existe aucun consensus dans la littérature scientifique permettant d'établir des protocoles précis sur la pratique de ces tests chez l'enfant et l'adulte, mais des recommandations convergentes des sociétés savantes. A partir de ces recommandations, nous proposons des protocoles de réintroduction aux bêta-lactamines destinés à tous les services hospitaliers après validation de la Fédération d'Allergologie. Ils permettront ainsi une amélioration de la prise en charge du patient allergique.

MOTS-CLÉS

allergie médicamenteuse, bêta-lactamines, bilan allergologique, hypersensibilité, protocole, tests de réintroduction.