



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



Directeur de thèse :
PROF. DR. FORSEA ANA-MARIA (UMFCD)
MCU-PH CHIRIAC ANCA MIRELA (UM)

Doctorant :
GHIORDĂNESCU ILEANA-MARIA

L'ANNÉE 2024
UNIVERSITÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCAREST
ÉCOLE DOCTORALE DOMAINE
MÉDECINE/DENTISTERIE/PHARMACIE

*MATHEMATICAL MODELLING FOR DRUG
HYPERSENSITIVITY REACTIONS - FROM
PHENOTYPING TO ENDOTYPING*

*MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DES RÉACTIONS
D'HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS - DU
PHÉNOTYPAGE À L'ENDOTYPAGE*

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Directeur de thèse :
PROF. DR. FORSEA ANA-MARIA (UMFCD)

Table of Contents

	no page number
Preface (English and French)	
I. General part	1
1. Mathematical models in Drug Hypersensitivity Reactions	2
2. Current state of knowledge for the three specific studies included	6
2.1. The ICM Study – current state of knowledge	6
2.2. The penicillins study – current state of knowledge	10
2.3. The NSAIDs study – current state of knowledge	17
I.Bis. Partie générale - Résumé (French)	22
1.Bis. Modèles mathématiques dans les RHM	22
2.Bis. État des connaissances actuel pour les 3 études spécifiques incluses.	23
II. Original Research Part	27
3. Research hypothesis and study objectives	28
3.Bis. Hypothèse de recherche et objectifs de l'étude	29
4. General research methods..	30
4.Bis. Méthodes générales de recherche	32
5. The ICM Study	34
5.1. Study's specific hypothesis, aim and objectives.	34
5.2. Methods	35
5.2.1. Study subjects	35
5.2.2. Data collected	36
5.3. Results	38
5.3.1. Descriptive analysis results	38
5.3.2. The incidences of (multiple) ST reactivity	40
5.3.3. Manhattan distance results	44
5.3.4. Odds ratio analysis	48
	53

5.Bis. Étude sur les PCI – Résumé	56
6. The penicillins Study	57
6.1. Study’s specific hypothesis, aim and objectives	57
6.2. Methods	58
6.2.1. Study design and data sources	58
6.2.2. Description of the four allergy prediction strategies	62
6.2.3. Statistical analysis	64
6.2.4. Comparative evaluation of strategies	66
6.3. Results	67
6.3.1. Descriptive analysis	67
6.3.2. Combined-score model	70
6.3.3. Performance of the ENDA and Blumenthal strategies.	73
6.3.4. Performance of the scoring strategies	77
6.4. Discussion	86
6.Bis. Etude sur les pénicillines – Résumé	88
7. The NSAIDs Study	89
7.1. Study’s hypothesis, aim and objectives	89
7.2. Methods	90
7.3. Results	96
7.3.1. Descriptive analysis	96
7.3.2. Model construction	100
7.3.3. CA4TCH evaluation	105
7.3.4. Association between CA ₄ TCH scores and current phenotypes	110
7.3.5. CA4TCH predictions for the subjects with uncertain allergy status.	112
7.4. Discussion	114
7.Bis. Etude sur les AINS – Résumé	116

8. Conclusions, Future directions and personal contributions.	117
8.1. Conclusion	117
8.2. Achievements	118
8.3. Future directions	119
8.4. Funding	119
8.5. Acknowledgement	119
8.6. Personal contribution	119
8.Bis. Conclusions, orientations futures et contributions personnelles	121
8.1.Bis. Conclusions	121
8.2.Bis. Réalisations	122
8.3.Bis. Orientations futures	123
8.4.Bis. Financement	123
8.6.Bis. Contribution personnelle	123
Appendix 1	125
References	136

Contexte scientifique

Modèles mathématiques dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse

Les modèles mathématiques fournissent un cadre précis pour comprendre les processus naturels et sont essentiels pour la formulation d'hypothèses, l'évaluation des perturbations systémiques et la prise de décision éclairée.¹ En médecine, ils sont essentiels pour les études épidémiologiques, les mesures préventives, les essais cliniques, les évaluations de santé et les analyses coût-efficacité.² Ces modèles évaluent divers facteurs pronostiques, tels que les données démographiques et les indicateurs cliniques, pour estimer des résultats spécifiques.³ Ils peuvent être classés en modèles diagnostiques, thérapeutiques ou pronostiques,⁴ et divisés en modèles de prédiction, qui offrent des probabilités sans recommandations, et en règles de décision, qui fournissent des conseils prescriptifs aux professionnels de la santé.⁵⁻⁷

Le développement d'un modèle de prédiction clinique se compose de trois phases^{8,9} : la dérivation,¹⁰ la validation externe¹¹ et l'analyse d'impact.⁶ Dans la phase de dérivation, un modèle multivariable est créé et ses performances prédictives initiales sont évaluées à l'aide de techniques de validation interne telles que l'échantillonnage fractionné ou le bootstrapping.^{7,12,13} La phase de validation externe teste la précision du modèle sur une cohorte de patients distincte pour confirmer son applicabilité.¹² Enfin, la phase d'analyse d'impact évalue si le modèle influence la prise de décision des médecins, améliore les résultats pour les patients ou modifie les coûts des soins de santé.^{14,6,8,9} Différents modèles pronostiques ont été développés pour évaluer les risques tels que l'accident vasculaire cérébral dans la fibrillation auriculaire,¹⁵ diagnostiquer des pathologies comme l'embolie pulmonaire¹⁶ et la maladie d'Alzheimer,¹⁷ et évaluer les risques de problèmes intra-abdominaux graves chez les patients des services d'urgence.¹⁸

Au cours des deux dernières décennies, la recherche s'est de plus en plus concentrée sur des modèles qui améliorent notre compréhension de la pharmacocinétique des médicaments,¹⁹⁻²¹ des interactions entre les cellules immunitaires et des effets indésirables des médicaments (EIM).²² L'étude des EIM est cruciale, car ils représentent 3 à 6 % des admissions à l'hôpital et affectent 10 à 15 % des patients hospitalisés, ce qui entraîne une augmentation de la morbidité, des séjours plus longs et un risque de mortalité plus élevé.^{23,24} Alors que la plupart des EIM sont prévisibles et dose-dépendants, 10 à 20 %, y compris les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (RHM), sont imprévisibles.^{24,25}

Les RHM sont des réactions hors cible influencées par des prédispositions individuelles.²⁶ Leur étude nécessite de comprendre l'interaction entre le phénotype, l'endotype et les biomarqueurs pertinents. Les données sur ces composants peuvent être gérées par des systèmes tels que les dossiers médicaux électroniques (EHR),²⁷ le module d'allergie du Partners Health Care System,²⁸ la DAHD²⁹ et divers registres nationaux des allergies aux médicaments,³⁰ fournissant des informations précieuses sur les réactions aux médicaments.

État des connaissances actuel pour les trois études spécifiques incluses

Les RHM liés aux produits de contraste iodés (PCI), aux pénicillines et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des modèles les plus étudiés en raison de leur fréquence d'apparition et de leurs mécanismes spécifiques. Cette thèse se concentre sur trois études distinctes qui utilisent la modélisation mathématique pour explorer les RHM liés à ces substances. Chaque étude sera discutée indépendamment, la première étant identifiée comme **l'étude sur les PCI**, la deuxième comme **l'étude sur les pénicillines** et la troisième comme **l'étude sur les AINS**.

Les PCI sont essentiels pour améliorer le diagnostic par imagerie in vivo d'un large éventail de maladies. Alors que le marché continue de se développer, principalement en raison de l'utilisation intensive des PCI,³¹⁻³³ on s'attend à ce que le nombre d'effets indésirables des PCI augmente également. Les effets indésirables des PCI peuvent être classés comme pharmacologiques/toxiques de type A et de type B/RHM.³⁴ En fonction de leur chronologie, les RHM des PCI sont classés comme des réactions immédiates (RI) et des réactions non immédiates (RNI),³⁵⁻³⁷ leur gravité variant de légère à potentiellement mortelle. En ce qui concerne le mécanisme immunologique, il existe des preuves solides de la présence d'IgE spécifiques contre les PCI dans les RI, en particulier si elles sont sévères.^{34,38-45} Inversement, il existe des preuves d'interactions hapténiques et pharmacologiques entre les PCI et les récepteurs des cellules T (TCR) dans les RNI.⁴⁶⁻⁴⁹

Bien que les structures immunogènes responsables n'aient pas été identifiées, les tests cutanés positifs (TC) aux PCI ont été utilisés comme marqueur in vivo de la mémoire immunologique. L'analyse des patients présentant des TC positifs a alimenté la recherche de modèles de réactivité. Une réactivité multiple TC aux PCI a été rapportée chez 20 à 75 % des patients sensibilisés aux PCI,^{41,50,51,52} ainsi que des différences entre les RI et les RNI.^{53,54,55}

Alors que les RNI ont été principalement associés à un modèle de réactivité TC plus large, les RI étaient associés à un spectre plus étroit de réactivité TC, y compris la mono-réactivité.^{55,56} Plusieurs classifications chimiques bidimensionnelles (2D) en trois à huit classes, basées sur la présence de fractions aliphatiques communes du cycle benzénique, ont été proposées pour expliquer les modèles de réactivité TC in vivo.^{53,55,57,58} Néanmoins, ces classifications sont insuffisantes pour permettre la prédiction d'alternatives sûres. Il ne fait aucun doute que davantage d'études avec un nombre plus élevé de patients par étude et éventuellement une nouvelle perspective, au-delà de la structure 2D, sont nécessaires pour interpréter les résultats TC.^{53,37,57} En théorie, des disparités entre les profils de réactivité TC dans les RI allergiques et les RNI sont possibles. Elles pourraient résulter de différences dans la structure de l'épitope, qui est conformationnelle (3D) pour les épitopes des cellules B par opposition à linéaire pour les épitopes des cellules T.⁵⁹ Ainsi, l'ajout d'une dimension stérique (3D) aux classifications 2D existantes peut faciliter la prédiction de la réactivité TC aux PCI alternatifs chez les patients ayant des antécédents de RHM induite par des PCI.

L'allergie aux pénicilline est la RHM la plus fréquemment enregistrée dans les dossiers médicaux des patients, avec une prévalence variant entre 6 et 31 % selon les pays, les centres et les populations traitées.^{60,83-101} Cependant, entre 77 % et 99 % des patients étiquetés comme allergiques aux pénicillines peuvent recevoir ces antibiotiques en toute sécurité.^{60,61-67} Être étiqueté comme allergique à la pénicilline est associé à une morbidité et une mortalité plus élevées,⁶⁸ et à l'utilisation d'antibiotiques de deuxième intention⁶⁹ tels que les fluoroquinolones, les macrolides, les lincosamides ou les aminoglycosides, qui peuvent être moins efficaces et plus fréquemment responsables d'effets indésirables.⁷⁰ De plus, il existe un risque accru de résistance aux antimicrobiens⁶⁸ et de réadmission à l'hôpital chez ces patients.⁷¹

Pour différencier les sujets allergiques et non allergiques et permettre l'utilisation d'urgence des pénicillines, plusieurs stratégies ont été publiées au cours de la dernière décennie. Cependant, il existe une hétérogénéité importante en ce qui concerne la population cible (enfants⁷² versus adultes^{73,74,75}), le phénotype clinique de la RHM (RI⁷⁶ versus RNI^{74,75}), les contextes d'intervention (pharmacie,⁷⁷ hôpital,^{62,64} service des urgences,⁶⁵ clinique externe⁷⁸) et le résultat visé par ces stratégies (p. ex., enlever l'étiquette d'allergie aux pénicillines,⁷³ déterminer le risque de développer une éruption cutanée similaire pendant la provocation⁷⁹).

Plusieurs revues complètes⁸⁰⁻⁸² portant sur les différentes stratégies sont disponibles. Pourtant, il est actuellement difficile de choisir et de mettre en œuvre la plus appropriée pour la pratique quotidienne.

Les AINS sont l'un des déclencheurs les plus fréquemment signalés de RHM, avec 1,9 à 3,5 % de la population adulte générale présentant une réaction à ces médicaments.^{83,84}

Le fait d'être étiqueté comme allergique aux AINS altère l'analgésie périopératoire, est associé à des taux plus élevés d'utilisation post-partum en milieu hospitalier et à des doses cumulatives d'opioïdes plus importantes reçues,⁸⁵ ainsi qu'à des risques accrus de recevoir un diagnostic de capsulite adhésive dans les 2 ans suivant une réparation arthroscopique de la coiffe des rotateurs.⁸⁶

Un test provocation orale (TPO) est généralement nécessaire pour explorer les RHM aux AINS. Actuellement, ces tests sont effectués dans des cliniques d'allergie spécialisées et ont montré des résultats négatifs dans 40 à 86 % des cas pour la plupart des phénotypes^{87,88,89} à l'exception de la maladie respiratoire exacerbée par les AINS (NERD) dans laquelle les TPO sont positifs dans 86 à 100 % des cas.⁹⁰

Les facteurs de risque précédemment identifiés pour un TPO positif comprennent une réaction récente (au cours des 5 dernières années),⁹¹ une exposition antérieure aux AINS, ≥ 2 réactions aux AINS,⁹² une réaction index immédiate (≤ 1 h),⁹² une réaction index d'anaphylaxie,⁹³ urticaire chronique spontanée comorbide,⁹⁴ l'asthme et l'atopie.⁹⁵ En ce qui concerne le sexe du patient, la littérature présente des résultats contradictoires, certaines études indiquant le sexe féminin⁹⁶ comme facteur de risque, tandis que d'autres suggèrent le sexe masculin.⁸⁸ En outre, une étude récente a observé qu'un âge inférieur à 40 ans, des réactions respiratoires multiples antérieures et des réactions index respiratoires sévères augmentaient significativement le probabilité d'un TPO positif chez les sujets atteints de NERD.⁹⁰

Néanmoins, il n'existe actuellement aucun outil de stratification du risque pour les réactions d'hypersensibilité aux AINS.⁹⁷

Hypothèse de recherche et objectifs de l'étude

Notre **objectif global** dans l'analyse de grandes bases de données rétrospectives est de fournir aux utilisateurs finaux (cliniciens, établissements de santé) des outils de décision validés (algorithmes, outils de stratification des risques) pour optimiser la prise en charge des patients atteints de RHM de manière prospective.

Hypothèse générale : Nous émettons l'hypothèse que les outils de prédiction sont efficaces pour prévenir une nouvelle réaction lors d'une réexposition aux PCI, aux pénicillines et aux AINS chez les patients ayant déjà eu des réactions d'hypersensibilité à ces médicaments/substances.

L'objectif principal global de l'étude était de concevoir et d'évaluer les performances de divers outils de prédiction en les appliquant à de grandes cohortes dérivées de la DAHD.

Objectifs secondaires :

- Calculer la sensibilité, la spécificité, la précision, la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) des algorithmes de prédiction
- Analyser la distribution des patients en phénotypes établis
- Fournir un soutien aux cliniciens dans la prévention secondaire de la RHM

Méthodes générales de recherche

Les projets inclus dans la thèse ont été réalisés à Montpellier dans l'unité d'allergologie du CHU de Montpellier. Toutes les études ont été approuvées par les Comités d'Ethique Institutionnels des CHU de Montpellier avant le début de la collecte des données. Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants à l'étude. Le travail décrit dans la thèse a été réalisé dans le cadre du Code d'éthique de l'Association médicale mondiale (Déclaration d'Helsinki) pour les expériences impliquant des humains.

Type d'étude : analyse de cohorte rétrospective utilisant des données extraites du DAHD.

Population étudiée : patients adressés pour des investigations allergiques à l'unité d'allergologie du CHU de Montpellier, France, avec des antécédents compatibles avec une RHM à des médicaments connus comme des inducteurs fréquents tels que les PCI, les pénicillines et les AINS.

Sources de données : la DAHD, les dossiers des patients et le EHR.

Recueil de données : chez tous les patients, nous avons recueilli les éléments suivants : données démographiques, notamment l'âge au moment du test et l'âge à la réaction, sémiologie et chronologie des événements (RHM), médicament(s) responsable(s), classe chimique des médicaments, nombre d'événements, informations concernant le traitement reçu pour la réaction, pathologie associée sous-jacente pertinente, médicaments utilisés pendant les procédures de test d'allergie, les résultats des tests d'allergie, le délai entre la réaction et la date des tests, la chronologie du test s'il est positif.

Les RHM ont été classés comme immédiats ou non immédiats, sur la base des classifications européennes pour les classes de médicaments respectives.

Les définitions de sémiologie utilisées étaient conformes aux dernières directives.

Les classifications phénotypiques étaient conformes aux dernières publications. Les cas difficiles à caractériser ont été discutés lors des réunions de recherche.

Les tests d'allergie (TC, TPO) ont été réalisés selon les protocoles locaux qui sont conformes aux recommandations européennes pour les médicaments respectifs. Pour le TC (prick et intradermique), des formes injectables de médicaments, disponibles sur le marché français, ont été utilisées.

Analyses statistiques :

Les variables catégorielles ont été résumées sous forme de pourcentages et les variables continues sous forme de valeurs médianes et d'intervalles interquartiles. Pour évaluer l'association entre un résultat positif au test d'allergie et chacune des autres variables cliniques, nous avons effectué une régression logistique univariée et calculé les rapports de cotes, avec des intervalles de confiance à 95 % et des valeurs p associées. Des procédures de sélection de variables telles que la sélection avant, arrière et le moindre opérateur de rétrécissement et de sélection absolu (LASSO) ont été appliquées pour obtenir un modèle plus clairsemé. Pour évaluer la stabilité de la procédure de sélection des variables et ses performances prédictives, nous avons effectué une validation croisée 10 fois (CV).

Les performances des outils développés ont été évaluées à l'aide de courbes ROC, de l'aire sous la courbe (AUC), ainsi que de la sensibilité, de la spécificité, de la VPN et de la VPP, au seuil de probabilité prédit maximisant la sensibilité et la spécificité (indice de Youden).

Pour l'étude sur les PCI, afin de quantifier la similarité entre les différents PCI dans les modèles de réactivité TC, nous avons calculé les distances de Manhattan pour chaque paire de produits et visualisé la matrice de distance résultante à l'aide d'un graphique d'échelle multidimensionnelle (MDS). En tant qu'analyse supplémentaire, une régression logistique a également été utilisée pour chaque paire de produits, sur l'ensemble des données, en ajustant la chronologie. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'IBM SPSS Statistics v26 et de R v4.0.1.

Étude sur les PCI – Résumé

„Skin-test-reactivity patterns in patients allergic to Iodinated Contrast Media : a refined view”⁹⁸

Objectif : Affiner la vision actuelle des réactions allergiques aux PCI en analysant les profils de réactivité aux tests cutanés chez les patients ayant déjà réagi aux PCI.

Méthodes : Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux PCI et des TC positifs, se présentant au CHU de Montpellier entre 2004 et 2022, ont été inclus dans l'étude. La différence relative entre deux produits PCI a été mesurée par la distance de Manhattan et les OR ont été calculés pour toutes les paires de produits dans les groupes de RI et de RNI.

Résultats : Un total de 181 patients ont été inclus dans l'étude. L'analyse OR a identifié des associations significatives entre les PCI « classiques à réaction croisée », tels que iohexol-ioversol, iohexol-ioméprol, iomeprol-ioversol, iohexol-iodixanol dans le groupe TC RI et iohexol-ioversol, iopromide-iohexol, iomeprol-ioversol dans le groupe TC RNI. Des associations peu communes, telles que ioxitalamate-amidotrizoate dans le groupe TC RI, et amidotrizoate-iopamidol, amidotrizoate-ioxitalamate dans le groupe TC RNI ont également été identifiées. Les résultats ont été reflétés par la distance de Manhattan, qui suggérait l'existence de clusters contenant le même PCI classiquement associé ainsi que des associations peu communes, dont nous émettons l'hypothèse qu'elles sont liées à des similitudes dans la structure 3D du PCI respectif.

Discussion : Nous avons comparé nos résultats aux informations sur les produits PCI 2D et 3D similaires disponibles sur PubChem,⁹⁹ une base de données chimique publique fiable créée par la National Library of Medicine. En bref, ces informations pourraient étayer les associations peu communes trouvées dans notre étude entre des produits de différentes classes chimiques telles que l'amidotrizoate, l'iopamidol et l'ioxitalamate, qui ont en effet

des similitudes dans leur structure 3D. De plus, les PCI avec une structure 3D particulière (iodixanol, iopromide) ou sans similaires 3D (iobitridol, ioxaglate) sont les produits qui présentaient les profils de réactivité TC les plus étroits, principalement par rapport aux PCI suspecté dans les RI. Cela confirme le rôle de la structure allergénique 3D, en particulier dans les réactions médiées par les IgE.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si la classification 3D peut compléter les classifications 2D pour expliquer plus en détail la mono-réactivité TC et la multi-réactivité TC.

Étude sur les pénicillines – Résumé

„Comparative performance of four penicillin allergy prediction strategies in a large cohort”¹⁰⁰

Objectif : Comparer les performances de quatre stratégies de prédiction de l'allergie à la pénicilline dans une large cohorte indépendante.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective chez des sujets se présentant entre 01/2014 et 12/2021 au CHU de Montpellier, avec des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines. Le résultat visé par l'étude était un test d'allergie à la pénicilline positif.

Résultats : Sur les 1884 participants inclus, 382 (20,3%) avaient des tests d'allergie à la pénicilline positifs. Les stratégies ENDA et Blumenthal ont donné des sensibilités relativement élevées et des spécificités faibles et, de par leur conception, n'ont pas mal classé les sujets positifs avec des réactions index sévères. Le score PEN-FAST<3 avait une valeur prédictive négative de 90% (IC à 95%, 88%-91%), avec une sensibilité de 66% (IC à 95%, 62%-71%) et une spécificité de 73 % (IC à 95%, 71%-75%), et a incorrectement déclassé 18 sujets présentant une anaphylaxie et 15 présentant d'autres réactions sévères non immédiates. Pour le score de Chiriac adapté, la spécificité correspondant à une sensibilité de 66% était de 73% (IC à 95%, 70%-75%). À l'inverse, à un seuil de spécificité de 73%, la sensibilité était de 65% (IC à 95%, 61%-70%). Les tentatives d'amélioration de ces algorithmes de prédiction n'ont pas considérablement amélioré la performance.

Discussion : Les stratégies ENDA et Blumenthal sont sûres pour les sujets à haut risque, mais leur capacité à effectuer efficacement le déclassement est limitée. A l'inverse, les stratégies de notation ont montré de bonnes capacités de déclassification, mais au prix d'un nombre plus élevé de sujets positifs manqués avec des réactions à haut risque. Par

conséquent, aucune des stratégies susmentionnées n'a atteint un équilibre optimal entre l'iatrogénicité et les dommages inutiles associés à l'évitement.

Etude sur les AINS – Résumé

„Development of a risk-stratification tool for non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity on a large cohort”

Objectif : Prédire un TPO positif aux AINS.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective de sujets se présentant entre février 2001 et décembre 2020 à l'unité d'allergologie du CHU de Montpellier, avec des antécédents d'hypersensibilité aux AINS. Un score de risque a été généré pour la prédiction d'un TPO positif en fonction des éléments de l'histoire clinique, en utilisant une méthodologie basée sur les données.

Résultats : Sur les 1304 sujets inclus, 232 avaient au moins un TPO positif et 803 avaient des TPO négatifs aux AINS coupables (par histoire clinique). Les variables sélectionnées dans le score de risque CA₄TCH comprenaient la chronologie de la réaction, la sémiologie incluant l'anaphylaxie ou les symptômes respiratoires, l'aspirine comme coupable, l'asthme sous-jacent, l'urticaire chronique spontanée, l'atopie, le délai entre la réaction et le TPO et le nombre de classes chimiques AINS coupables. Le CA₄TCH avait une sensibilité de 78,5 % (IC à 95% : 69,8-85,3) et une spécificité de 70,4% (IC à 95% : 64,8-79,3) avec une VPP de 43,3% (IC à 95% : 39,7-49,6) et une VPN de 91,9% (IC à 95% : 89,7-94,2), pour une prévalence de 22,4%. De plus, le CA₄TCH a correctement déclassé 565 (70,4%) sujets négatifs et correctement classé 97,6% des sujets positifs présentant des phénotypes à réaction croisée.

Discussion : Le CA₄TCH a été développé à l'aide d'une méthodologie basée sur les données et s'aligne sur les observations des spécialistes et les recommandations des directives européennes concernant les risques et la gravité des symptômes associés aux phénotypes précédemment définis. CA₄TCH permet des prédictions personnalisées lors de la présentation du patient dans n'importe quel contexte clinique et peut être intégré ou utilisé parallèlement aux systèmes de classification existants par des spécialistes et des non-spécialistes.

Conclusions, orientations futures et contributions personnelles

La conclusion générale de la thèse est que la modélisation prédictive de RHM aux PCI, pénicillines et AINS peut améliorer considérablement la stratification du risque des patients, faciliter l'identification des sujets qui peuvent subir des tests de provocation médicamenteuse en sécurité et révéler des similitudes entre les produits testés qui peuvent élucider les mécanismes des RHM ainsi qu'aider à prédire des alternatives sûres pour les patients ayant déjà eu des effets indésirables. Cependant, ces outils ne sont pas encore totalement prêts pour une application clinique généralisée, car certains nécessitent une validation prospective, tandis que d'autres peuvent n'être efficaces et sûres que dans des contextes cliniques spécifiques. Il est important de noter que même les outils validés, tels que les stratégies de prédiction des allergies aux pénicillines, n'ont pas atteint un équilibre idéal entre la garantie de la sécurité des patients et la minimisation de l'évitement inutile des médicaments.

Étude sur les PCI – conclusion spécifique

Conclusion : La question de savoir si la classification 3D peut compléter les classifications 2D pour expliquer davantage la monoréactivité en TC et la réactivité multiple en TC nécessite des recherches supplémentaires. Les modèles *in silico*, même lorsqu'ils sont étayés par des résultats TC, nécessitent une validation clinique avant de pouvoir guider efficacement le choix empirique des PCI alternatifs. La réactivité clinique pertinente ne peut être démontrée que par une réexposition. Une validation supplémentaire des résultats avec une cohorte indépendante de patients est nécessaire.

Étude sur les pénicillines – conclusion spécifique

Conclusion : Les stratégies ENDA et Blumenthal sont sûres pour les sujets à haut risque, mais leur capacité à effectuer efficacement le déétiquetage est limitée. À l'inverse, les stratégies de notation ont montré de bonnes capacités de désétiquetage, mais au prix d'un nombre plus élevé de sujets positifs manqués avec des réactions d'indice à haut risque. Par conséquent, aucune des stratégies susmentionnées n'a atteint un équilibre optimal entre l'iatrogénicité et les dommages inutiles associés à l'évitement. Un corpus important de littérature préconise l'intégration d'outils de stratification des risques basés sur l'histoire clinique avec les dossiers médicaux électroniques et les programmes de gestion des antibiotiques.^{64,82,101,102,103} Néanmoins, d'autres améliorations de la précision de ces outils basées uniquement sur des éléments de l'histoire clinique sont improbables. Par conséquent, lors de la sélection d'un outil spécifique pour un contexte de pratique clinique particulier,

divers facteurs doivent être pris en compte, tels que le type de centre/clinique - avec un impact direct sur la prévalence de l'allergie aux pénicillines et la distribution de la sémiologie, les particularités du système médical relatives au parcours de référence, et les objectifs souhaités (désétiquetage par TPO directe, remplacement d'antibiotiques d'urgence, triage des patients pour distribution dans des cliniques dédiées à l'hypersensibilité aux médicaments, etc.).

Alors que les non-spécialistes peuvent utiliser ces outils pour déterminer quels patients doivent subir un TPO directe dans leur milieu hospitalier et peuvent suivre les stratégies de remplacement des antibiotiques, les allergologues peuvent principalement bénéficier de stratégies de notation permettant le calcul du risque pour le triage et la distribution des patients dans des cliniques dédiées à l'hypersensibilité aux médicaments. De plus, au cours du processus de sélection, ils peuvent fournir des conseils écrits aux non-spécialistes et aux pharmaciens pour la gestion des patients à faible risque en dehors des centres d'allergie tertiaires en référence au score (stratégie) utilisé et à sa signification.

Étude sur les AINS - conclusion spécifique

Conclusions : Le score CA₄TCH a été développé sur une large cohorte rétrospective de sujets suspectés d'hypersensibilité aux AINS chez lesquels un TPO a été réalisé. Sa dérivation utilise une méthodologie basée sur les données qui reste agnostique aux classifications immunologiques disponibles, tout en s'alignant sur les observations et recommandations des spécialistes basées sur les risques et la gravité des symptômes liés à chaque phénotype. Le score CA₄TCH fournit un cadre unifié pour la prédiction de l'allergie aux AINS, évitant ainsi la nécessité de définir un nombre toujours croissant de sous-phénotypes, basés sur des algorithmes de diagnostic toujours plus complexes. Compte tenu de la variation existante des protocoles de test entre les centres cliniques, le fait que le score CA₄TCH soit basé uniquement sur des éléments de l'histoire clinique signifie qu'il peut être utilisé pour générer une prédiction pour tout individu lors de la présentation, et pourrait donc constituer un outil pratique à utiliser parallèlement ou dans le cadre des classifications existantes. Nécessite une validation prospective future.

Réalisations :

- Tous les objectifs de l'étude ont été atteints avec succès dans les trois études cliniques.

- Actuellement, les résultats de deux^{98,100} de ces études ont été publiés dans JACI : In Practice, l'une des revues d'allergie les plus citées.

- L'une de ces publications¹⁰⁰ a été choisie pour un résumé de changement de pratique et mise en évidence dans les derniers résumés de recherche (destinés aux patients et aux médias) par JACI : In practice, indiquant l'impact substantiel de nos résultats.

A noter que notre dernière publication est actuellement en cours d'évaluation par les pairs au JACI : In practice.

Orientations futures :

La collaboration avec l'UM et le CHU de Montpellier devrait perdurer au-delà de la conclusion de l'accord de cotutelle. Cette attente découle de l'existence de deux études supplémentaires axées sur les phénotypes RHM qui faisaient initialement partie de la recherche. Ces études devraient favoriser des interactions continues à l'avenir.

Financement :

Le doctorant a été soutenu par la bourse de recherche Carol Davila de 6 mois pour les bourses de coopération internationale (décision n° 1.298/ 31.05.2021, Ctr. n° 19.714/03.08.2021) de l'Université de médecine et de pharmacie Carol Davila, Bucarest, Roumanie.

Remerciements :

La doctorante tient à souligner que des résultats partiels de cette recherche ont été présentés à la WAO & BSACI UK Conference 2022, au congrès EAACI 2022 et 2023 et au GAFA ANACARE Forum 2022 and Allergy School.

Contribution personnelle :

La doctorante a contribué :

- à la collecte de données à partir du DAHD, du EHR et des dossiers des patients qu'elle a réalisée pendant son poste de boursière étrangère (6 mois pendant la bourse de recherche Carol Davila pour la coopération internationale) puis en tant qu'ingénieure de recherche au CHU-Montpellier (6 mois - mars 2022-septembre 2022) - rôle principal dans la collecte de données

- rédaction de la méthodologie pour l'étude sur les AINS et contribution à toutes les autres méthodologies - rôle principal/égal (étude sur les penicillines) ; rôle de soutien (étude PCI)

- elle a effectué l'analyse statistique dans SPSS v.26 pour les trois études avec les deux collègues statisticiens - Prof. Nicolas Molinari et Iuliana Ciocanea-Teodorescu - contribution égale/rôle de soutien

- elle a généré des représentations graphique des résultats - rôle de soutien

- elle a présenté les résultats partiels de la recherche au Congrès européen, mondial et français d'allergie et d'immunologie clinique

- elle a rédigé les trois articles - contribution principale/égale

- elle a contribué à l'interprétation des résultats et à la révision critique du manuscrit pour le contenu intellectuel important et a approuvé la version finale des trois articles publiés.

Références sélectives :

1. Marion G, Lawson D. An Introduction to Mathematical Modelling. 2015. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:14163399>. DOI:10.5860/choice.32-5134.
2. Verma BI, Ray SK, Srivastava RN. Mathematical models and their applications in medicine and health. Health Popul Perspect Issues. 1981 Jan-Mar;4(1):42-58.
3. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, McGinn T, Guyatt G. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. JAMA. 2017 Oct 10;318(14):1377-1384. doi: 10.1001/jama.2017.12126.
4. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. JAMA. 1997 Feb 12;277(6):488-94.
5. Reilly BM, Evans AT. Translating Clinical Research into Clinical Practice: Impact of Using Prediction Rules To Make Decisions. Ann Intern Med. 2006;144(3):201. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00009.
6. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. BMJ. 2009;338(jun04 2):b606-b606. doi:10.1136/bmj.b606.
7. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models. Springer New York; 2009. doi:10.1007/978-0-387-77244-8.

8. Steyerberg EW, Moons KGM, Van Der Windt DA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001381. doi:10.1371/journal.pmed.1001381.
9. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000 Jul 5;284(1):79-84. doi: 10.1001/jama.284.1.79.
10. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ.* 2009;338(mar31 1):b604-b604. doi:10.1136/bmj.b604.
11. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ.* 2009;338(may28 1):b605-b605. doi:10.1136/bmj.b605.
12. Harrell , FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis.* Springer International Publishing; 2015. doi:10.1007/978-3-319-19425-7.
13. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart.* 2012;98(9):683-690. doi:10.1136/heartjnl-2011-301246.
14. Labarère J, Bertrand R, Fine MJ. How to derive and validate clinical prediction models for use in intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(4):513-527. doi:10.1007/s00134-014-3227-6.
15. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2016;134(22):1697-1707. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802.
16. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(3):482-492. doi:10.1007/s11239-015-1250-2.
17. Sala I, Illán-Gala I, Alcolea D, et al. Diagnostic and Prognostic Value of the Combination of Two Measures of Verbal Memory in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):909-918. doi: 10.3233/JAD-170073.
18. Aaronson EL, Chang Y, Borczuk P. A prediction model to identify patients without a concerning intraabdominal diagnosis. *Am J Emerg Med.* 2016 Aug;34(8):1354-8. doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.063.
19. Danhof M, De Jongh J, De Lange ECM, Della Pasqua O, Ploeger BA, Voskuyl RA. Mechanism-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling: Biophase Distribution, Receptor Theory, and Dynamical Systems Analysis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47(1):357-400. doi:10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105154.
20. Zou H, Banerjee P, Leung SSY, Yan X. Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Drug Delivery: Development and Challenges. *Front Pharmacol.* 2020;11:997. doi:10.3389/fphar.2020.00997.
21. Ploeger BA, Van Der Graaf PH, Danhof M. Incorporating Receptor Theory in Mechanism-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) Modeling. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(1):3-15. doi: 10.2133/dmpk.24.3.
22. Kidd BA, Wroblewska A, Boland MR, et al. Mapping the effects of drugs on the immune system. *Nat Biotechnol.* 2016;34(1):47-54. doi:10.1038/nbt.3367
23. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998 Apr 15;279(15):1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200.

24. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):S3-S15. doi:10.1016/j.jaip.2020.08.002.
25. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350.
26. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergol Select.* 2023 Aug 9;7:122-139. doi: 10.5414/ALX02422E.
27. Li L, Foer D, Hallisey RK, et al. Improving Allergy Documentation: A Retrospective Electronic Health Record System–Wide Patient Safety Initiative. *J Patient Saf.* 2022;18(1):e108-e114. doi:10.1097/PTS.0000000000000711.
28. Blumenthal KG, Park MA, Macy EM. Redesigning the allergy module of the electronic health record. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2016;117(2):126-131. doi:10.1016/j.anai.2016.05.017.
29. 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;140(12):1001. doi:10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009.
30. Al-Ahmad M, Edin J, Musa F, Rodriguez-Bouza T. Drug Allergy Profile From a National Drug Allergy Registry. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 8;11:555666. doi: 10.3389/fphar.2020.555666. doi:10.3389/fphar.2020.555666.
31. Wang CL, Asch D, Cavallo J, et al. Statement from the ACR Committee on Drugs and Contrast Media on the Intravenous Iodinated Contrast Media Shortage. *Eur J Radiol.* 2023 Jul;164:110853. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110853.
32. Contrast Media Market Size, Share & Trends Analysis Report by Modality (MRI, X-ray/CT, Ultrasound), by Product Type (Iodinated, Gadolinium-based), by Application (Cardiovascular Disorders), by Region, and Segment Forecasts, 2022-30. Report ID: 4538880. 2022. Accessed August 16 2022. <https://www.researchandmarkets.com/reports/4538880/contrast-media-market-size-share-and-trends>.
33. Europe Imaging Agents Market Forecast 2028. Report ID: GR2144. 2022. Accessed August 16 2022. <https://www.graphicalresearch.com/industry-insights/2144/europe-imaging-agents-market>.
34. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:157-169. doi: 10.1159/000315949.
35. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* 2005 Feb;60(2):150-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00745.x.
36. Schönmann C, Brockow K. Adverse reactions during procedures: Hypersensitivity to contrast agents and dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(2):156-164. doi:10.1016/j.anai.2019.11.022
37. Brockow K. Diagnosing and Managing Patients with Reactions to Radiocontrast Media. *Current Treatment Options in Allergy.* 2021;8(3):210-221. doi:10.1007/s40521-021-00287-x
38. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology.* 1998 Oct;209(1):183-90. doi: 10.1148/radiology.209.1.9769830.
39. Laroche D, Lefrancois C, Aimone-Gastin I, et al. A naphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy.* 1999;54 Suppl 58:13-6.

40. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: Nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(3):666-670. doi:10.2214/AJR.07.2872.
41. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):234-41. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x.
42. Pinnobphun P, Buranapraditkun S, Kampitak T, Hirankarn N, Klaewsongkram J. The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(5):387-393. doi:10.1016/j.anai.2010.12.020.
43. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: A study of 38 cases. *European Journal of Radiology*. 2011;77(3):495-501. doi:10.1016/j.ejrad.2009.09.019.
44. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy*. 2013;68(9):1203-1206. doi:10.1111/all.12214.
45. Steiner M, Harrer A, Himly M. Basophil reactivity as biomarker in immediate drug hypersensitivity reactions-potential and limitations. *Front Pharmacol*. 2016;7(JUN). doi:10.3389/fphar.2016.00171
46. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Contrast media Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1965-75. doi: 10.1007/s003300000543.
47. Kanny G, Pichler W, Morisset M, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;115(1):179-85. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.012.
48. Keller M, Lerch M, Britschgi M, et al. Processing-dependent and -independent pathways for recognition of iodinated contrast media by specific human T cells. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(2):257-268. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03425.x.
49. Lerch M, Keller M, Britschgi M, et al. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1529-1536. doi:10.1016/j.jaci.2007.02.007.
50. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud AA. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis*. 2004 Jun;50(6):359-66. doi: 10.1111/j.0105-1873.
51. Morales-Cabeza C, Roa-Medellín D, Torrado I, et al. Immediate reactions to iodinated contrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):553-557. doi:10.1016/j.anai.2017.08.014.
52. Torres Jaén MJ, Gomez F, Doña I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2012;67(7):929-935. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02840.x.
53. Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast Media Hypersensitivity: Skin Testing Differentiates Allergy From Nonallergic Reactions and Identifies a Safe Alternative as Proven by Intravenous Provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2218-2224. doi:10.1016/j.jaip.2019.04.005.
54. Gamboa P, Sánchez de Vicente J, Galán C, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to iomeprol: Diagnostic value of skin tests and cross-reactivity with other iodinated contrast media. *Allergy*. 2022 Dec;77(12):3641-3647. doi: 10.1111/all.15433.

55. Doña I, Bogas G, Salas M, et al. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media. *Front Pharmacol.* 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.575437.
56. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: A meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(6):625-637. doi:10.1111/all.12589.
57. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy.* 2021;76(5):1325-1339. doi:10.1111/all.14656.
58. Schmid AA, Böhm IB. Cross-Reactivity and Polyvalent Reactivity in Patients with Iodinated Contrast Medium Allergy: How to Use the Terms Correctly. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2021;182(8):725-727. doi:10.1159/000514974.
59. Ferdous S, Kelm S, Baker TS, Shi J, Martin ACR. B-cell epitopes: Discontinuity and conformational analysis. *Mol Immunol.* 2019;114:643-650. doi:10.1016/j.molimm.2019.09.014.
60. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):139-148.e2. doi:10.1016/j.jaip.2017.04.045.
61. Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow-up. *Allergy.* 2002;57(12):1151-1158. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.23700.x.
62. Park M, Markus P, Matesic D, Li JTC. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):681-687. doi:10.1016/S1081-1206(10)61100-3.
63. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of β -lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(4):355-359. doi:10.1016/S1081-1206(10)60882-4.
64. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. *Journal of Hospital Medicine.* 2013;8(6):341-345. doi:10.1002/jhm.2036.
65. Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, Codispoti CD, Moellman JJ. The Use of Penicillin Skin Testing to Assess the Prevalence of Penicillin Allergy in an Emergency Department Setting. *Ann Emerg Med.* 2009;54(1):72-77. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.12.034.
66. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects. *Am J Med.* 2009;122(8):778.e1-778.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.01.034.
67. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pacific Allergy.* 2013;3(2):115-119. doi:10.5415/apallergy.2013.3.2.115.
68. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ.* Published online June 27, 2018;k2400. doi:10.1136/bmj.k2400.
69. Blumenthal KG, Kuper K, Schulz LT, et al. Association Between Penicillin Allergy Documentation and Antibiotic Use. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1120. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2227.
70. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):904-910. doi:10.1093/cid/ciw462.

71. Mattingly TJ, Fulton A, Lumish RA, et al. The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1649-1654.e4. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.033.
72. Searns JB, Stein A, MacBrayne C, et al. 1332. Single Dose Oral Amoxicillin Challenge is a Safe and Effective Strategy to Delabel Penicillin Allergies among Low Risk Hospitalized Children. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(Supplement_1):S677-S678. doi:10.1093/ofid/ofaa439.1514.
73. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403.
74. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Oct;115(4):294-300.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.05.011.
75. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-1315. doi:10.1111/all.14122.
76. Piotin A, Godet J, Trubiano JA, et al. Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jan;128(1):27-32. doi: 10.1016/j.anai.2021.07.005.
77. Turner NA, Wrenn R, Sarubbi C, et al. Evaluation of a Pharmacist-Led Penicillin Allergy Assessment Program and Allergy Delabeling in a Tertiary Care Hospital. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e219820. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.9820.
78. Brusco NK, Bury S, Chua KYL, Vogrin S, Holmes NE, Trubiano JA. Penicillin Allergy Delabeling Program: an exploratory economic evaluation in the Australian context. *Internal Medicine Journal*. 2023;53(1):74-83. doi:10.1111/imj.15532.
79. Caubet JC, 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;127(1):218-222. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.025.
80. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(1):dlaa123. doi:10.1093/jacamr/dlaa123.
81. DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, et al. A Closer Look at Penicillin Allergy History: Systematic Review and Meta-Analysis of Tolerance to Drug Challenge. *Am J Med*. 2020;133(4):452-462.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2019.09.017.
82. Staicu ML, Jeffres MN, Jones BM, Stover KR, Wagner JL, Bland CM. Penicillin-allergy delabelling resources for clinicians practicing in resource-limited settings: a full educational resource review of the grey literature. *JAC Antimicrob Resist*. 2023;5(2):dlad014. doi:10.1093/jacamr/dlad014.
83. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*. 2016;71(9):1305-1313. doi:10.1111/all.12881.
84. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Experimental Allergy*. 2004;34(10):1597-1601. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02070.x.
85. Li L, Chang Y, Smith NA, Losina E, Costenbader KH, Laidlaw TM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug “allergy” labeling is associated with increased postpartum opioid utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;153(3):772-779.e4. doi:10.1016/j.jaci.2023.11.025.

86. Morgan AM, Li ZI, Garra S, et al. Patient-reported allergies are associated with increased rate of postoperative stiffness after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg.* 2024;33(5):1050-1057. doi:10.1016/j.jse.2023.09.006.
87. Li L, Bensko J, Buchheit K, Saff RR, Laidlaw TM. Safety, Outcomes, and Recommendations for Two-Step Outpatient Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1286-1292.e2. doi:10.1016/j.jaip.2021.11.006.
88. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity: Risk factors for a positive NSAID provocation test. *Clin Exp Allergy.* 2011 Jan;41(1):96-103. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03648.x.
89. Klar H, Sotošek N, Šelb J, Košnik M. Selective hypersensitivity to a single nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2019;28(3). doi:10.15570/actaapa.2019.25.
90. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 May;100(5):420-5. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60465-6.
91. White AA, Lang DM. Aspirin/NSAID Challenge Should Be Performed Routinely in Patients With Self-Reported Aspirin/NSAID Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2022;10(5):1293-1294. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.049.
92. Rebelo Gomes E, Geraldes L, Gaspar Â, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3-4):269-275. doi:10.1159/000452627.
93. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Jun;82(6):554-8. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63166-3.
94. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol.* 2008;18(5):561-565. doi:10.1684/ejd.2008.0480.
95. Asero R. Single NSAID hypersensitivity is associated with atopic status. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(2):48-53.
96. Blumenthal KG, Lai KH, Huang M, Wallace ZS, Wickner PG, Zhou L. Adverse and Hypersensitivity Reactions to Prescription Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in a Large Health Care System. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):737-743.e3. doi:10.1016/j.jaip.2016.12.006.
97. Copaescu AM, Li L, Blumenthal KG, Trubiano JA. How to Define and Manage Low-Risk Drug Allergy Labels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(5):1095-1106. doi:10.1016/j.jaip.2024.03.021.
98. Ghiordanescu IM, Molinari N, Ciocănea-Teodorescu I, et al. Skin Test Reactivity Patterns in Patients Allergic to Iodinated Contrast Media: A Refined View. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(3):705-713.e6. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.040.
99. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed August 16 2022.
100. Ghiordanescu IM, Ciocănea-Teodorescu I, Molinari N, et al. Comparative Performance of 4 Penicillin-Allergy Prediction Strategies in a Large Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Published online July 2024:S2213219824007438. doi:10.1016/j.jaip.2024.07.012.

101. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338-2351. doi:10.1056/NEJMra1807761.
102. Mabilat C, Gros MF, Van Belkum A, et al. Improving antimicrobial stewardship with penicillin allergy testing: a review of current practices and unmet needs. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(6):dlac116. doi:10.1093/jacamr/dlac116.
103. Vyles D, Antoon JW, Norton A, et al. Children with reported penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):558-565. doi:10.1016/j.anai.2020.03.012.