



HAL
open science

Le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale : validation d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de référence

Élodie Autegarden

► To cite this version:

Élodie Autegarden. Le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale : validation d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de référence. Allergologie. 2013. dumas-01016546

HAL Id: dumas-01016546

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01016546>

Submitted on 4 Jul 2014

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

**UNIVERSITE PARIS DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS 5**

ANNEE 2013

N° 75

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Médecine Générale**

**Présentée et soutenue publiquement le 17 Juin 2013
par :**

**AUTEGARDEN Elodie
Née le 15 Octobre 1985 à Colombes**

TITRE :

**Le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale : validation
d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de
référence**

DIRECTEUR DE THESE : Dr Emmanuelle AMSLER

JURY

**Président : Pr MAYAUD Charles, PU-PH
Membres : Pr FRANCES Camille, PU-PH
Pr PIALOUX Gilles, PU-PH
Dr AMSLER Emmanuelle, PA**

Remerciements

Je tiens à remercier le Pr Mayaud qui me fait l'honneur d'être Président de mon Jury. Sachez monsieur que votre pédagogie n'a jamais été égalée à ce jour.

Je tiens également à remercier le Pr Francès ainsi que le Pr Pialoux qui ont eu la gentillesse d'accepter de participer à ce Jury et de juger ce travail.

Je remercie sincèrement le Dr Emmanuelle Amsler qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse. Merci de ta disponibilité, de ta patience et de ta bonne humeur.

J'en profite pour remercier l'ensemble du personnel, médecins et infirmières, du service d'Allergologie de l'hôpital Tenon sans qui cette thèse n'aurait pu voir le jour. Un grand merci à Dominique pour son organisation et à Amandine pour ses précieuses statistiques.

Je remercie également ma famille pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté. Merci à toi Papa de m'avoir montré la voie et de m'aider à avancer un peu plus chaque jour. Merci à toi aussi Maman de m'écouter et de me proposer ton épaule à chaque fois que j'en ai besoin. Vous êtes de fabuleux parents. Merci à toi Mimi d'être toujours disponible pour moi et de savoir si bien me secouer quand cela est nécessaire, merci à toi Doudou pour nos batailles fraternelles.

Merci à vous Mamie et Gilbert pour tout l'amour que vous me portez.

Une pensée pour vous papy-mamie, j'espère que d'où vous êtes vous êtes fiers de moi.

Dans le désordre, je tiens à remercier ceux et celles qui m'ont accompagnée pendant ces années d'externat et d'internat : merci à vous Camille, Vincent, Clémentine, Suzanne, Sophie, Astrid, Cyril, Amina, Alix, Paul, Frédéric, Michel, Julie et tout ceux que j'oublie.

Merci à mon équipe de Handball qui m'a permis de vivre sereinement ces années.

Une dernière pensée pour l'amour de ma vie, merci d'être là...

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé : Allergie à la pénicilline en médecine générale : validation d'un algorithme décisionnel

Objectifs : 10% de la population se déclare allergique à la pénicilline, ce diagnostic ne concernant en réalité que 2% des patients. Le médecin généraliste dispose de peu de moyens pour s'assurer de la réalité de cette information et est tiraillé entre risque de reprise, perte de chance pour le malade et surcoût pour la société. Afin de l'aider à évaluer le bien fondé de cette « allergie alléguée », nous avons voulu créer et valider un algorithme simple basé sur l'interrogatoire.

Méthode : L'étude s'est déroulée dans le service d'Allergologie de l'hôpital Tenon entre le 01 mars et le 30 novembre 2012. L'algorithme élaboré à partir des données de la littérature et d'avis d'experts débouchait sur deux attitudes distinctes : soit possibilité d'une réintroduction de la pénicilline au cabinet, soit nécessité d'un bilan allergologique. Chaque patient consultant pour une suspicion d'allergie à la pénicilline était inclus dans l'étude. A l'issue de la consultation, le médecin remplissait l'algorithme puis effectuait un bilan allergologique complet. Les résultats du bilan allergologique étaient ensuite confrontés au résultat de l'algorithme afin d'évaluer sa validité.

Résultats : 259 patients ont été inclus. 41 patients avaient un bilan allergologique positif. Dans le groupe réintroduction en médecine générale, trois patients se sont avérés allergiques. La valeur prédictive positive de l'algorithme était de 96,3%. La probabilité pour qu'un patient allergique soit réorienté en médecine générale était de 3.7% (IC95% : 0.8-10.4).

Conclusion : Malgré une bonne VPP, l'algorithme élaboré ne peut pas être utilisé en médecine générale car le risque de choc anaphylactique n'est pas nul.

Mots clés : allergie pénicilline, outil diagnostique, médecine générale

Abstract : *Penicillin allergy in general practice : validation of a decision algorithm*

Aims : *10% of the population declare themselves allergic to penicillin, this diagnosis really only about 2% of patients. The general practitioner has a few ways to ensure the reality of this information and is torn between risk of recovery, loss of opportunity for the patient and incremental cost to society. To assist in evaluating the merits of this "alleged allergy" we wanted to create and validate a simple algorithm based on the interrogation.*

Methods : *The study was conducted in the department of Allergology Tenon Hospital between the 01 march and the 30 november 2012. The algorithm developed based on data from the literature and expert opinion uncorked two distinct attitudes: either a possible reintroduction of penicillin in the medical office, or need for allergy tests. Each patient consultant for suspected penicillin allergy were included in the study. Following the consultation, the doctor filled the algorithm then conducting a full allergy testing. The results of allergy tests were then compared to the result of the algorithm to assess its validity.*

Results : *259 patients were included. 41 patients had a positive allergy tests. In the group reintroduction in general medicine, three patients were found to allergic. The positive predictive value of the algorithm was 96.3%. The probability that a patient allergic be redirected in general practice was 3.7% (95% CI: 0.8-10.4).*

Conclusion : *Despite a good PPV, the algorithm developed should not be used in general practice because the risk of anaphylactic shock is not zero.*

Key words : *Allergy of penicillin, diagnostic tool, general practice*

TABLE DES MATIERES

I. Introduction.....	6
II. Revue de la littérature.....	8
1. L'allergie médicamenteuse – Généralités.....	8
a) Définition.....	8
b) Classification de Gell et Coombs.....	8
c) Prévalence.....	11
d) Approche diagnostique.....	13
2. L'allergie aux pénicillines.....	14
a) Prévalence	14
b) Différents tableaux cliniques.....	16
c) Explorations de l'allergie à la pénicilline.....	24
d) Enjeu économique et médical.....	32
III. Matériel et Méthodes.....	33
1. Caractéristiques de l'étude.....	33
2. Réalisation de l'algorithme.....	33
3. Méthodes.....	36
4. Analyse statistique.....	37
IV. Résultats.....	39
1. Population d'étude.....	39
2. Caractéristiques de la population d'étude.....	40
a) Caractéristiques générales.....	40
b) Caractéristiques détaillées du type de réactions.....	43
3. Diagnostic d'allergie à la pénicilline sur la population étudiée	46

4. Analyse de l'algorithme.....	49
a) Validité de l'algorithme.....	49
b) Performances prédictives de l'algorithme.....	51
V. Discussion.....	52
1. Allergie dans la population étudiée.....	52
2. Résultats de l'algorithme.....	54
a) Faux-positifs.....	54
b) Validité de l'algorithme.....	55
3. Limites.....	57
4. Intérêt de l'étude.....	59
VI. Conclusion.....	61
VII. Bibliographie.....	62
VIII. Annexes.....	66
1. Annexe 1 : questionnaire ENDA.....	66
2. Annexe 2 : classification bêta-lactamines.....	70
3. Annexe 3 : schémas d'exploration allergie à la pénicilline immédiate/non immédiate validés par ENDA.....	71
4. Annexe 4 : arbre décisionnel destiné aux médecins généralistes	72
5. Annexe 5 : Tests cutanés amoxicilline, hôpital Tenon.....	74

I. Introduction

La prévalence des maladies allergiques ne cesse d'augmenter dans le monde, si bien que l'allergie est aujourd'hui classée au 4^{ème} rang des pathologies chroniques mondiales par l'OMS. Le médecin généraliste, qui est fréquemment confronté à ce type d'affection dans sa pratique quotidienne (1-3), se retrouve en première ligne alors qu'il n'a pas eu de réelle formation au sein de son cursus universitaire. En effet lors de mes différents stages hospitaliers et plus particulièrement lors du stage chez le praticien, je me suis rendu compte que de nombreux patients étaient « étiquetés » allergiques à tel ou tel médicament (la pénicilline étant le plus représenté) (2) alors que peu de généralistes peuvent valider cette information et affirmer la réalité de l'allergie. De nombreuses études mettent en évidence que seulement 10 à 15% des patients déclarés allergiques le sont réellement (4,5). Par exemple au niveau du centre d'allergologie de l'hôpital Tenon, une analyse des consultations réalisée en 2008 montrait que 58% des patients consultaient pour une suspicion d'allergie médicamenteuse et que seuls 5% d'entre eux étaient réellement allergiques. Il apparaît donc très clairement qu'un décalage existe entre les « vrais » allergiques et ceux qui pensent l'être.

Il semble important de rappeler que ce « sur-diagnostic » d'allergie est une perte de chance pour ces patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement par pénicilline alors que celui-ci est la référence dans de nombreuses pathologies notamment ORL et pulmonaire.

Alors qu'aujourd'hui, l'économie fait partie intégrante de la médecine et qu'il est demandé aux généralistes de participer activement à la réduction des dépenses de santé, on peut se demander pourquoi aucune politique de santé n'est établie pour tenter de diminuer ces « faux-allergiques » car plusieurs études mettent en avant la différence de coût entre un patient allergique à la pénicilline et un patient non allergique (6,7). Au-delà de l'aspect financier, il paraît évident que cet excès de diagnostic met en péril l'équilibre de l'écosystème bactériologique avec création de résistance en raison de traitement inadapté.

En tant que futur médecin généraliste, il est difficile de s'appuyer sur des outils simples et fiables pour faire la part des choses entre le vrai et le faux allergique. Le Professeur Demoly a publié en 1999 un article rappelant qu'il existait un questionnaire (8) mis au point et validé par l'ENDA (European Network for Drug Allergy) mais celui-ci est fastidieux (annexe 1). En effet il comporte quatre pages recueillant des informations sur l'anamnèse, la clinique et la biologie, ce qui est difficilement réalisable en médecine générale. Comme le montre le Docteur Pirson (9), l'anamnèse est un des éléments les plus sensibles et spécifiques au même titre que certains examens complémentaires comme les tests cutanés. Sa spécificité est quasiment aussi importante que la réalisation de tests cutanés car il permet de définir l'imputabilité du médicament. Partant de ce constat, il a paru intéressant de mettre au point un outil simplifié basé sur l'interrogatoire et donc facilement utilisable en médecine générale.

Le but de ce travail est donc de produire un algorithme simple permettant au médecin généraliste d'évaluer rapidement le bien fondé de cette « allergie alléguée ». Cet outil n'a pas pour but de remplacer l'allergologue, mais d'effectuer un premier tri entre les patients chez qui il n'y a aucun risque à réintroduire la pénicilline et ceux qui doivent bénéficier d'un bilan allergologique (10,11).

II. Revue de la littérature

1. L'allergie médicamenteuse

a) Définition

Notre système immunitaire assure la distinction entre le soi et le non-soi : il est spécialisé dans la reconnaissance des corps étrangers comme les parasites, les bactéries ou encore les virus. Quand ceux-ci pénètrent l'organisme, le système immunitaire produit des molécules spécialisées, chargées de reconnaître l'intrus, puis de le détruire. L'allergie est un dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis d'une substance que l'on appelle allergène.

Pour que l'allergie se déclenche, deux conditions sont nécessaires : une prédisposition génétique chez l'individu et une exposition à la substance allergène (12).

Il existe différents types de réaction allergique que l'on peut classer selon la classification de Gell et Coombs. L'allergie médicamenteuse correspond principalement à une réaction d'hypersensibilité ayant un mécanisme immunologique soit IgE-dépendant soit médié par les lymphocytes T (13).

Il est essentiel de distinguer l'allergie des maladies dites atopiques qui sont définies par Bach (1993) comme "l'association de manifestations cliniques d'hypersensibilité et de la production excessive d'IgE". Ces anticorps IgE se trouvent à l'état libre dans le sang circulant et ne sont pas dépendants d'un allergène contrairement à la maladie allergie. L'atopie en général n'est pas un facteur de risque d'allergie ou d'hypersensibilité médicamenteuse (14).

b) Classification de Gell et Coombs (15,16)

La classification de Gell et Coombs a été élaborée dans les années 1945 et consiste en un essai de catégorisation des modes de réponses "exagérées" de l'organisme. Cette notion a été ultérieurement mêlée à celle "d'allergie" pour tenter d'expliquer l'ensemble des mécanismes d'immunopathologie connus appelés "maladies d'hypersensibilité".

Hypersensibilité de type 1

Ce type d'hypersensibilité regroupe l'ensemble des phénomènes d'anaphylaxie décrit par Richet et Portier (1902). Ceux-ci apparaissent quand les IgE fixées à la surface des mastocytes et des basophiles réagissent avec l'allergène correspondant ; il en résulte la dégranulation de ces cellules qui libèrent dans la circulation des amines vasoactives qui sont les médiateurs chimiques de l'allergie (histamine, sérotonine, protéases, tryptase, prostaglandines, leucotriènes...). La caractéristique des réactions de l'allergie de type I est que les symptômes apparaissent en moins d'une heure après l'exposition à un allergène, en règle générale entre 10 et 20 minutes, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate.

Le mécanisme de la réaction allergique médiée par IgE se déroule en 2 étapes :

- La sensibilisation : le système immunitaire de l'organisme va produire des IgE spécifiques lors du premier contact avec l'allergène. Cette première étape est muette cliniquement.
- La réaction allergique proprement dite ou révélation : lors d'un contact ultérieur avec l'allergène (ou d'un allergène de structure proche dans le cas des allergies croisées), le système immunitaire va reconnaître l'allergène et réagir contre lui (activation des mastocytes et basophiles et libération de médiateurs chimiques, notamment l'histamine, et des cytokines pro-inflammatoires). Le sujet va déclencher, lors de cette étape, une manifestation clinique allergique de gravité variable.

Les aspects cliniques de cette allergie de type 1 sont variables: urticaire, crise d'asthme, choc anaphylactique, ... et seront détaillés ultérieurement.

Hypersensibilité de type 2

Cette réaction est dite cytotoxique ou cytolytique et correspond à une allo-immunisation. Dans ces réactions immunes, les anticorps sont libres dans le sérum alors que l'antigène est fixé à la surface de certaines cellules ou est un composant de la membrane cellulaire elle-même. Quand les anticorps réagissent avec l'antigène, il se produit une activation du complément qui aboutit à la détérioration de la cellule pouvant aller jusqu'à sa lyse. Les maladies relevant de ce mécanisme sont essentiellement les accidents de transfusion incompatible, la maladie hémolytique du nouveau-né, les cytopénies médicamenteuses et les maladies auto-immunes, comme par exemple l'anémie pernicieuse ou encore la maladie d'Addison.

Hypersensibilité de type 3

Ces réactions sont dues à des anticorps circulants, les précipitines qui appartiennent à la classe des IgG. Le complément est activé quand ces anticorps réagissent avec des antigènes pour produire un complexe antigène-anticorps. Cette activation du complément entraîne une accumulation de polynucléaires et une libération d'histamine et aboutit à des lésions tissulaires analogues à celles du phénomène d'Arthus essentiellement représenté par les pneumopathies d'hypersensibilité (maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux, maladie du grainetier, ...)

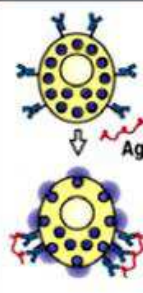

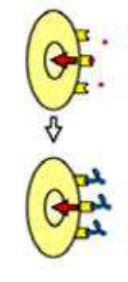
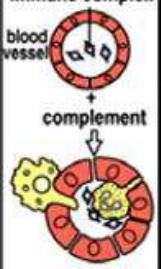
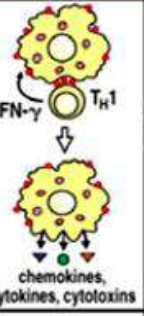
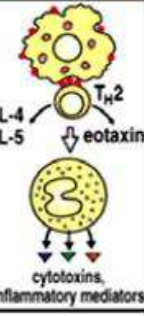
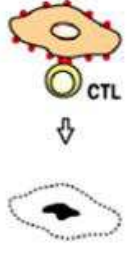
Ces réactions sont semi retardées (> 6 heures).

Hypersensibilité de type 4

C'est ce qu'on appelle plus communément l'allergie retardée. Cette réaction se différencie des trois autres en ce sens qu'elle ne fait pas intervenir des anticorps mais des cellules immuno-compétentes, les lymphocytes. Ces réactions se caractérisent aussi par le délai de 24 à 72 heures nécessaire à l'apparition des manifestations après la réintroduction de l'antigène : d'où le nom d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. De ce fait, cette hypersensibilité n'est pas transmissible par injection de sérum mais uniquement par injection de cellules vivantes, essentiellement des lymphocytes T. Les réactions de type IV entraînent

des lésions tissulaires inflammatoires avec infiltration de cellules mononucléées (lymphocytes et macrophages).

La forme clinique la plus classique en est l'eczéma allergique de contact avec une infiltration épidermique réalisant une spongiose locale. Les différentes formes cliniques seront détaillées ultérieurement.

	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis
Exemple	Choc Anaphylaxie Systémique	Cytopenies médicam.		Vasculites.	Toxidermies	DRESS	Lyell, Stevens-Johnson

Immunobiology, Travers/Janeway, 6th Edition, 2005

Classification de Gell et Coombs

c) Prévalence

L'allergie ne cesse d'augmenter dans le monde, si bien qu'elle est aujourd'hui classée au 4^{ème} rang des pathologies chroniques mondiales par l'OMS. Il n'existe pas d'études recensant la fréquence de l'allergie médicamenteuse en général mais la survenue de réactions allergiques représenterait un tiers des effets indésirables médicamenteux (17).

Les médecins généralistes sont fréquemment confrontés à l'allergie comme le confirme l'étude de Plard (3). En effet, 76% des patients allergiques affirmaient avoir consulté en première intention leur généraliste pour ce problème. L'allergie médicamenteuse était une plainte fréquente puisqu'elle représentait 10,8% des consultations pour « allergie » chez le généraliste. En comparaison, la rhinite allergique dominait les plaintes des patients avec une fréquence de 19,8%, puis la conjonctivite allergique (14,4%), l'eczéma (11,9%), l'asthme (7,6%), l'urticaire (5,8%), l'allergie alimentaire (4%) et l'œdème de Quincke (3,2%).

Les médicaments les plus souvent accusés étaient les antibiotiques (40 à 50%), bêtalactamines notamment, puis les antalgiques et AINS (15 à 20%) et les produits de contraste (6%) (18).

L'allergie médicamenteuse est un des nombreux effets secondaires potentiels des médicaments. Cependant très peu de données épidémiologiques concernant sa prévalence sont disponibles dans la littérature. Dans une revue de la littérature parue en 2005, Bousquet (19) fait le point sur les données d'incidence et de prévalence des hypersensibilités médicamenteuses. Il est à noter que dans cet article, les données issues des études conduites en milieu hospitalier sont plus nombreuses que les études ambulatoires. Nous allons essayer de reprendre de manière synthétique les études les plus significatives décrites dans cet article.

Concernant la population de médecine générale, une étude prospective portant sur des patients recevant mensuellement des injections de pénicilline G (pour rhumatisme articulaire) a mis en évidence 57 réactions parmi 1 790 patients soit une incidence de 3,2% des patients et 0,19% des injections (20).

Une analyse de 5 923 patients vus par un groupe de pédiatres privés de Virginie du Nord aux USA, a mis en évidence une éruption cutanée chez 7,3% des enfants ayant reçu un antibiotique oral pour une infection communautaire (21).

Afin d'évaluer la prévalence des hypersensibilités aux médicaments en population générale, une étude transversale de la population de Porto, a retrouvé une prévalence d'allergie médicamenteuse rapportée par les patients de 7,8% (181 sur 2 309), dont 4,5% aux pénicillines et autres bêta-lactamines, 1,9% à l'aspirine et aux AINS et 1,5% à un autre médicament. La majorité des réactions rapportées était de type immédiat (43%), survenant le premier jour du traitement (78,5%) et touchait la peau (63,5%) (22). Ces données se basaient sur l'interrogatoire des patients et ne reposaient donc pas sur un diagnostic de certitude. Des résultats similaires ont été constatés dans une autre étude chez des étudiants portugais (23).

En matière de réaction médicamenteuse, il est important de distinguer effet indésirable et hypersensibilité allergique. L'étude prospective de Thong (24) menée à Singapour durant deux ans a rapporté 366 suspicions d'allergie médicamenteuse parmi les 90 910 patients hospitalisés. Après analyse de chaque cas par un praticien allergologue, 210 ont été classés « allergie médicamenteuse » soit 57% des réactions médicamenteuses. Les atteintes cutanées étaient la présentation clinique la plus fréquente (95,7%), une atteinte systémique était

présente dans 30% des cas et 11 patients (5,2%) ont présenté une réaction sévère de type syndromes de Steven Johnson ou Lyell. Les antibiotiques et les antiépileptiques représentaient 75% des médicaments suspectés. Les auteurs ont conclu à une fréquence d'allergie médicamenteuse chez des patients hospitalisés de 4,2 pour mille hospitalisations.

Une étude cas témoins réalisée à Singapour par Kidon (25) et utilisant des données médicales informatiques, a mis en évidence 222 (2,6%) réactions d'hypersensibilité chez 8 437 enfants hospitalisés. Au moins 70% étaient dues à un antibiotique (principalement les bêta-lactamines (45%)) et aux AINS (18,5%).

Le registre français sur l'anaphylaxie per-anesthésique a identifié 789 cas de réaction allergique en deux ans, définissant une prévalence d'un cas pour 13 000 anesthésies. 518 d'entre-elles soit 66% ont eu un mécanisme immunologique démontré. Les antibiotiques (15,1%) étaient après les curares (58,2%) (prévalence de 1 sur 6 500 injections de myorelaxants) les plus souvent en cause (26).

Au Portugal, Rebelo Gomes et son équipe (27) ont voulu analyser la prévalence des effets indésirables médicamenteux et en particulier la survenue des réactions d'hypersensibilité. Sur 1 426 enfants vus en consultation externe, après interrogatoire des parents, 143 effets indésirables liés aux médicaments étaient rapportés dont 69 réactions de type allergique. Sur ces 69 cas, 28 étaient exclus par un allergologue devant une histoire clinique non compatible avec un mécanisme allergique ou une reprise sans symptôme de la molécule incriminée. Après bilan allergologique incluant des tests cutanés et réintroduction orale, seuls 3 patients étaient confirmés allergiques et 94% des patients toléraient la reprise de la molécule initialement suspectée. Au total 4% des enfants ayant eu une réaction étiquetée « allergique » l'était réellement.

En Espagne, une étude menée au centre d'Allergologie de Bilbao (28) mettait en évidence que seulement 26% des patients consultant pour une suspicion d'allergie médicamenteuse étaient réellement allergiques.

En conclusion, nous pouvons constater que toutes ces études mettent en évidence que l'allergie médicamenteuse est fréquemment suspectée sans que celle-ci soit démontrée. Il semble exister un écart important de prévalence selon que l'on se base sur des études épidémiologiques d'interrogatoire ou sur des études réalisant des tests de confirmation du diagnostic d'allergie médicamenteuse. Ce diagnostic qui n'est souvent qu'une hypothèse, est assimilé de manière définitive à un patient qui se retrouve « étiqueté allergique » à vie sans aucune confirmation.

d) Approche diagnostique

La difficulté du diagnostic de la maladie allergique est son absence de spécificité et de manifestations pathognomoniques. Lorsque l'on parle d'allergie médicamenteuse, il est très important de se baser sur des critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque recherchés par l'interrogatoire, élément fondamental et le plus important dans le diagnostic d'une maladie allergique (29,30).

L'imputabilité intrinsèque concerne l'histoire du malade à proprement parler : elle tente d'établir une relation de cause à effet entre un médicament et la survenue d'un événement clinique déterminé (31). Elle prend en compte des critères chronologiques (délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable, l'évolution de l'effet secondaire présumé après l'arrêt du traitement et éventuellement la réadministration fortuite de l'allergène en cause) ainsi que des critères sémiologiques (sémiologie, facteurs favorisants et examens complémentaires spécifiques). L'interrogatoire doit s'efforcer de rechercher :

- La chronologie des différentes prises médicamenteuses par rapport à l'apparition de la réaction.
- La nature et la localisation des symptômes (signes cutanés avec ou sans prurit, signes généraux).
- La durée de la réaction après l'arrêt du médicament.
- Les antécédents personnels médicaux.
- Les antécédents personnels et familiaux d'atopie.
- La reprise ou non du traitement.

L'imputabilité extrinsèque (31) quant à elle concerne la cotation systématisée des données bibliographiques concernant un événement allergique susceptible d'être rapporté à un allergène ou un médicament. En fait, elle permet de voir si la réaction supposée allergique est cohérente avec les données actuelles de la littérature.

2. L'allergie aux pénicillines

Les pénicillines appartiennent à la famille d'antibiotique appelée bêta-lactamines au même titre que les céphalosporines, monobactames, carbapénèmes, oxacéphèmes et clavames (annexe 2). Ces molécules sont synthétisées à partir d'un noyau commun (cycle bêta-lactame) afin de répondre à l'émergence de souche résistante mais présentent des différences au sein de leurs chaînes latérales.

Lorsque l'on parle d'allergie à la pénicilline, il est donc important de distinguer allergie au cycle bêta-lactame (allergie à toutes les bêta-lactamines : pénicilline et céphalosporines sont interdites) ou allergie à une chaîne latérale d'une molécule de bêta-lactamine (dans ce cas une seule molécule interdite).

Le taux de réactions croisées pénicilline-céphalosporine est évalué entre 1 et 12% (32–34) (taux plus élevé avec les céphalosporines de 1^{ère} génération alors que le risque est quasi nul pour les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération).

L'Afssaps préconise de contre-indiquer toutes les molécules de la famille des bêta-lactamines en cas de réaction immédiate sévère. Dans tous les autres cas, l'administration d'une céphalosporine est possible (35).

a) Prévalence

De nombreux patients se retrouvent avec une étiquette « d'allergique à la pénicilline » devant l'apparition d'une éruption cutanée au cours d'un traitement par pénicilline. Pourtant celle-ci peut être provoquée par l'état infectieux sous-jacent. L'exemple le plus typique est celui de la mononucléose infectieuse qui entraîne dans 69 à 100% des cas l'apparition d'une éruption cutanée après la prise de pénicilline A sans qu'il y ait d'allergie sous-jacente (36).

Le problème étant que sur le plan pratique, lorsqu'un patient rapporte des antécédents de réaction à la pénicilline, l'attitude adoptée en général par le médecin est l'éviction de toutes les pénicillines. Or il paraît utile d'insister sur le fait que cette étiquette d'allergie est souvent attribuée par excès. En effet, de nombreux travaux ont montré que 80 à 85% des sujets « étiquetés » allergiques à la pénicilline pouvaient de nouveau bénéficier d'un traitement par une pénicilline (19,37–39). Par exemple, l'étude d'Alan R. Salkind (37) démontre que seulement 10 à 20% des patients qui avaient une histoire compatible d'allergie à la pénicilline ont eu des tests cutanés positifs permettant d'affirmer la réalité de l'allergie.

Apter (39) a quant à lui mené une étude de cohorte rétrospective à partir des données du General Practice Research Database en Grande Bretagne. Tous les enregistrements concernant des patients ayant reçu au moins deux prescriptions de pénicilline à 60 jours d'intervalle ont été sélectionnés et examinés à la recherche de réactions d'hypersensibilité et de récurrences à la reprise. Une prescription de pénicilline a été donnée à 3 375 162 patients (tout âge confondu) et 6 212 (0,18%) ont eu un épisode ressemblant à de l'allergie. Parmi ceux-ci, 48,5% ont eu une nouvelle prescription et seulement 1,89% ont récidivé, suggérant que la majorité des suspicions d'allergie à la pénicilline ne sont pas réellement des réactions allergiques.

Une étude originale réalisée dans le département de Seine Saint-Denis (1) a permis d'évaluer la prévalence de l'allergie à la pénicilline dans la population de médecine générale. Les auteurs ont réalisé un questionnaire remis à 1 057 patients, dont 99 (9,4%) se sont déclarés allergiques à la pénicilline. La pénicilline A était la plus fréquemment incriminée. Les manifestations cliniques rapportées étaient les éruptions maculopapuleuses (58,6%), 13,1% des patients présentaient un signe de gravité (hospitalisation et/ou coma) et 8,1% des signes digestifs isolés peu compatibles avec un mécanisme allergique.

Si l'on compare toutes ces études, la prévalence de l'allergie à la pénicilline est relativement similaire que l'on soit en milieu hospitalier ou ambulatoire.

En conclusion, après lecture de nombreuses études concernant l'allergie à la pénicilline, on peut se rendre compte qu'environ 10% de la population est suspecte d'allergie à la pénicilline alors qu'elle ne semble concerner réellement que 1 à 2% des patients.

b) Différents tableaux cliniques

Il existe deux grands types de réactions, classées en fonction du délai d'apparition des symptômes par rapport à la première prise du médicament.

➤ **Réactions immédiates < 1 heure :** (40)

1. Urticaires et angio-œdèmes

L'aspect clinique d'une urticaire aiguë d'origine médicamenteuse est habituellement non discriminant. Comme toute urticaire, il s'agit de papules érythémateuses, œdémateuses plus ou moins confluentes en plaques, à contours géographiques, mobiles et fugaces, prurigineuses.

L'angio-œdème est un œdème de l'hypoderme et du derme donnant une sensation de tension. La peau est de couleur normale ou blanche, non prurigineuse. Tous les territoires cutanés peuvent être atteints ainsi que les muqueuses. Le pronostic vital peut être mis en jeu en cas d'angio-œdème oropharyngé ou de choc anaphylactique.

Les délais d'apparition les plus caractéristiques entre l'introduction du médicament et l'apparition de l'urticaire sont en général courts, de quelques minutes à deux heures et dépendant de la voie d'administration (per os, intraveineux). L'éruption persiste moins de 24 heures après arrêt du médicament responsable.



2. Choc anaphylactique

C'est un accident grave, de survenue brutale. Ces manifestations cliniques sont liées à la libération d'histamine contenue dans les basophiles et les mastocytes et secondairement à la formation de leucotriènes (41,42).

Les signes cutanéomuqueux sont généralement les premiers à apparaître (prurit palmo-plantaire, œdème muqueux) complétés rapidement par des signes de collapsus vasculaire (hypotension, tachycardie, voir arrêt cardiaque). Les signes broncho-pulmonaires (toux sèche, polypnée, bronchospasme) sont présents dans un tiers des cas et peuvent réaliser un tableau de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigue).

Une classification existe en fonction de la gravité des symptômes (42) :

-GRADE I : Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique.

-GRADE II : Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire).

-GRADE III : Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.

-GRADE IV : Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

Le traitement est une urgence vitale et repose sur l'arrêt du médicament incriminé, un remplissage vasculaire intense et surtout l'administration intraveineuse d'adrénaline. Malgré un traitement efficace, la mortalité reste élevée avec 6% de décès.

➤ **Réactions retardées > 1 heure = toxidermies:** (43)

Il existe plusieurs types de toxidermies distinctes par leur chronologie d'apparition, leur expression clinique et leur gravité.

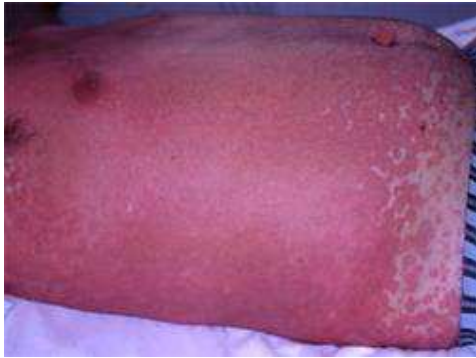
1. Exanthème maculo-papuleux (EMP)

Ce sont les formes les plus fréquentes des toxidermies.

Leur aspect clinique est souvent très polymorphe, associant des macules, des papules, par endroits urticariennes, de coloration rose-rouge, parfois purpuriques. Ce polymorphisme lésionnel, l'absence d'érythème, le prurit, l'absence ou la discrétion de la fièvre sont en faveur d'une toxidermie plutôt que d'une éruption virale ou toxique (streptocoques, staphylocoques). Il peut être accentué dans les grands plis ou être associé à une atteinte viscérale sous-jacente, surtout hépatique.

Ces éruptions surviennent en général 5 à 15 jours après le début du traitement inducteur mais des délais plus courts ou plus longs sont possibles. En cas de réintroduction, le délai est plus court : 2 à 3 jours après la 1^{ère} prise médicamenteuse, voire quelques heures. L'éruption disparaît sans séquelles en 2 à 10 jours.

L'histologie cutanée est en général peu contributive car elle montre des anomalies souvent discrètes et peu spécifiques tels un infiltrat lympho-histiocytaire et à éosinophiles périvasculaire (\pm extravasation de globules rouges), une vacuolisation de la membrane basale, une exocytose lymphocytaire. Un diagnostic de toxidermie ne se porte pas sur une biopsie cutanée.



Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Les exanthèmes viraux : les virus responsables d'éruptions maculo-papuleuses sont très nombreux (Parvovirus B19, Echovirus, Cytomégalovirus, Epstein-Barr virus, Entérovirus...). On peut retrouver la notion de contagé. A l'inverse des exanthèmes maculopapuleux médicamenteux, le prurit est en général absent, il y a souvent un énanthème, les lésions cutanées sont plus monomorphes, la fièvre plus élevée. Certaines éruptions virales ont un tableau clinique évocateur, en particulier chez l'enfant.
- Les exanthèmes toxiques : ils sont dus à la libération de toxines streptococciques ou staphylococciques à partir d'un foyer infectieux. Ils sont surtout scarlatiniformes, sans intervalle de peau saine, à renforcement dans les plis, avec un aspect granité de la peau au toucher. La desquamation secondaire est importante surtout aux extrémités. Le tableau clinique le plus grave étant celui du staphylococcal scaled skin syndrom (SSSS).

2. Erythème pigmenté fixe

C'est la seule toxidermie dont l'origine est toujours médicamenteuse, quoique des publications récentes aient pu incriminer des aliments. Le début est brutal, dominé par un prurit ou une sensation de brûlure localisée. Ce sont des plaques arrondies ou ovalaires, uniques ou multiples (1 à 10) mesurant de quelques mm à 10 cm de diamètre, érythémato-violacées, œdémateuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses en leur centre et souvent douloureuses.

Les topographies préférentielles sont les régions péri-orificielles du visage (lèvres), les régions génitales (souvent lésion de type érosive) et périnéales, le tronc ou les membres. Les formes graves sont exceptionnelles et correspondent à l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé dont le diagnostic différentiel est le syndrome de Lyell. Il n'y a pas ou peu de signes systémiques.

L'élément diagnostic évocateur est la réactivation des anciennes lésions éventuellement associées à de nouvelles lésions lors de la reprise de la molécule.

Le délai de survenue par rapport à la prise médicamenteuse est court : moins de 48 heures en général. L'évolution est en règle générale favorable en quelques jours avec des séquelles pigmentées qui ne sont pas obligatoires.



Réactivation d'un érythème pigmenté fixe après TPO à l'amoxicilline

3. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Il s'agit d'une éruption à début brutal, disséminée, œdémateuse, rapidement recouverte d'un semis de pustules non folliculaires stériles, de petite taille (0.3-0.5 mm de diamètre), superficielles, sur fond érythémateux. Sa topographie préférentielle se situe au niveau du tronc et des grands plis. Elle est parfois associée à un purpura, des vésicules, des bulles, un œdème de la face et des mains, des cocardes atypiques, une atteinte muqueuse dans 20% des cas (surtout buccale) avec une fièvre élevée quasi constante.

Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Sur le plan histologique, il existe des pustules intra-épidermiques et/ou sous cornées avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles.

Le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'éruption est en général court (moins de 2 jours).

La résolution est spontanée et rapide, en moins de 15 jours, suivie d'une desquamation.

Ce type de toxidermie est fréquemment pris pour un tableau infectieux du fait de la fièvre élevée, de l'hyperleucocytose à polynucléaire et l'aspect pustuleux. Elle est également parfois confondue avec un syndrome de Lyell.



4. Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

Variante d'une même maladie, ces syndromes se distinguent par l'étendue des décollements cutanés. Le signe de Nikolsky est positif (décollement bulleux après une pression avec les doigts en peau apparemment saine). Le début est marqué par des symptômes peu spécifiques (fièvre, picotements oculaires, angine, éruption érythémateuse...) précédant de 1 à 3 jours les lésions cutanéomuqueuses caractéristiques. Le délai d'apparition entre la prise médicamenteuse et la réaction est en moyenne de 7 à 21 jours.

L'histologie cutanée est caractéristique avec une nécrose kératinocytaire sur toute la hauteur de l'épiderme.

Le syndrome de Stevens-Johnson se traduit cliniquement par :

- des macules érythémateuses ou purpuriques, souvent confluentes, parfois en cocardes atypiques (atypiques car non papuleuses et/ou existence de 2 zones concentriques seulement)
- des localisations préférentielles : tronc, racine des membres ou parfois atteinte beaucoup plus diffuse
- des atteintes muqueuses
- un pourcentage de surface cutanée décollée inférieur à 10% de la surface corporelle totale.

Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique se traduit cliniquement par :

- des bulles flasques, des zones de décollement épidermique laissant le derme à nu, surtout aux points de pression

- un pourcentage de surface cutanée décollée supérieur à 30% de la surface corporelle totale
- une extension rapide des lésions cutanées en 2 à 3 jours, parfois en quelques heures, prenant un aspect en “ linge mouillé ”
- une atteinte muqueuse plurifocale quasi constante à type d’ulcérations douloureuses d’évolution nécrotique
- une atteinte systémique possible : digestive, pulmonaire, rénale et hématologique.

Le risque de décès est estimé entre 20 à 25% des cas, par infection, détresse respiratoire aiguë ou défaillance polyviscérale. Il survient dans 5% des syndromes de Stevens-Johnson, dans 40% des syndromes de Lyell et dans 10-15% des formes de passage (entre 10 et 30% de surface corporelle décollée). Ce type de toxidermie grave nécessite une prise en charge urgente et spécialisée.

En cas d’évolution favorable, la cicatrisation cutanée se fait en 3 semaines, beaucoup plus lente pour les lésions muqueuses avec des séquelles cutanées hypo ou hyperpigmentées fréquentes et des séquelles oculaires dans la moitié des cas.



5. Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse

Egalement appelé DRESS pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Son début est brutal, 2 à 6 semaines après le début du traitement médicamenteux. L'éruption est maculo-papuleuse étendue, parfois généralisée, débutant le plus souvent à la partie haute du corps. L'évolution vers l'érythrodermie est possible (érythème touchant tout le revêtement cutané). Le prurit peut être intense. Il s'y associe fréquemment un œdème caractéristique du visage et du cou.

L'atteinte muqueuse est fréquente, de même qu'une polyadénopathie douloureuse, des myalgies et une hépato-splénomégalie. Des signes généraux sont toujours présents, marqués par une importante altération de l'état général, une fièvre élevée. D'autres atteintes viscérales sont possibles : néphrite interstitielle, pneumopathie interstitielle à éosinophiles, péricardite, myocardite à éosinophiles, thyroïdite...

Sur le plan biologique, on retrouve une hyperleucocytose avec lymphocytes activés et hyperéosinophilie (parfois $>1500/\text{mm}^3$), hépatite cytolitique, insuffisance rénale aigue. Ainsi, devant une éruption cutanée avec des signes de gravité clinique, il faut demander une NFS, un dosage des enzymes hépatiques et une créatininémie.

L'histologie cutanée est souvent non spécifique.

La mortalité est d'environ 10% (par hépatite ou myocardite). La guérison est lente, en plusieurs semaines ou mois, parfois entrecoupée de poussées.



6. Toxidermies exceptionnelles

- **Réactions photo-allergiques** : il s'agit d'un érythème, d'un œdème, ou d'un aspect eczématiforme débordant en général les zones photo-exposées, en particulier le visage, le cou, le décolleté, le dos des mains. Le délai de survenue est situé entre 5 et 21 jours en cas de première prise et 24 heures si réintroduction chez un sujet préalablement sensibilisé.

- **Purpura vasculaire médicamenteux** : il est la traduction clinique de l'extravasation des globules rouges en dehors des vaisseaux sanguins. A la différence de l'érythème, il ne s'efface pas à la vitropression. Le purpura vasculaire d'origine médicamenteuse n'a pas de caractéristique propre. Les lésions cutanées sont purpuriques, palpables et sensibles, pouvant évoluer vers la nécrose ou des bulles et se situent principalement au niveau des membres

inférieurs. Le délai de survenue des lésions est de 7 à 21 jours en cas de première prise et de moins de 3 jours s'il s'agit d'une ré-administration.

Il existe donc une diversité importante des tableaux cliniques d'hypersensibilité retardée médicamenteuse, par opposition avec le caractère plus stéréotypé de l'hypersensibilité immédiate. Le tableau suivant reprend certains des éléments caractéristiques discriminants de ces différentes réactions d'hypersensibilité. Cette distinction est importante car la mortalité varie selon les tableaux cliniques ainsi que le risque encouru lors de la reprise de la molécule avec possible mise en jeu du pronostic vital.

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital
Éruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	enfant : 10-20 p. 100 adulte : 50-70 p. 100	4-14 jours	0
« Sd d'hypersensibilité »	70-90 p. 100	2-6 semaines	5-10 p. 100
Urticaire	< 10 p. 100	Minutes, heures	0
Anaphylaxie	30 p. 100		5 p. 100
Photosensibilité	majoritaire (?)	Tous délais pour médic. quelques heures à jours après exposition solaire	< 1 p. 100
EPF	100 p. 100	< 48 heures	0
Eruptions pustuleuses (PEAG)	70-90 p. 100	< 4 jours	1-2 p. 100
Purpura vasculaire	10 p. 100	7-21 jours	< 5 p. 100
Sd de Stevens-Johnson	70-90 p. 100	7-21 jours	5 p. 100
Sd de Lyell-NET	70-90 p. 100	7-21 jours	30 p. 100

Récapitulatif des principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital (44)

c) Explorations de l'allergie à la pénicilline

En pratique courante, il est recommandé d'effectuer le bilan d'une allergie médicamenteuse au plus tôt six semaines après la réaction et de façon optimale entre le 3^{ème}/6^{ème} mois et la 2^{ème} année suivant la réaction (18). Cette recommandation concerne surtout les réactions immédiates avec le risque d'avoir une réaction faussement négative si l'on teste avant 6 semaines. De la même façon en cas d'histoire très ancienne, certains recommandent de réitérer les tests pour restimuler l'immunité (18,45).

L'exploration des hypersensibilités immédiates et non immédiates est faite selon deux schémas différents du fait des différences de mécanismes immunologiques impliqués. L'ENDA a publié deux protocoles (annexe 3), réactualisés en 2009, utilisés pour l'exploration des ces hypersensibilités (32).

Evaluation clinique

La première étape est un interrogatoire détaillé permettant de tenter de caractériser le type de réaction initiale et d'orienter le bilan complémentaire. Afin de faciliter cette démarche diagnostic, la société européenne d'allergologie a validé le questionnaire ENDA (annexe 1). Cependant celui-ci est fastidieux, peu clair et surtout peu connu des médecins généralistes, limitant très nettement son application. La valeur prédictive de l'interrogatoire varie de 17% à 46% (46) selon différentes études rendant quasiment obligatoires les explorations allergologiques en milieu spécialisé.

Les tests cutanés

Le choix des tests allergologiques est fonction de l'histoire clinique. Si l'on suspecte une réaction immédiate, réalisation de tests à lecture immédiate, prick test et intradermoréaction (IDR). Au contraire, si la réaction est de type retardée, réalisation de tests à lecture retardée, patch test et/ou Prick test et/ou IDR à lecture retardée. Selon les résultats des tests cutanés, le bilan allergologique sera complété ou non par un Test de Provocation Orale (TPO).

Dans un premier temps, les tests cutanés sont effectués avec l'amoxicilline (annexe 3) mais ils ne sont plus effectués avec le PPL et MDM (métabolites de la pénicilline) car ceux-ci ne sont plus commercialisés actuellement en France.

➤ Prick tests

Ils permettent d'explorer une réaction de type immédiat en recherchant la présence d'anticorps IgE spécifiques d'un allergène au niveau des mastocytes cutanés (47).

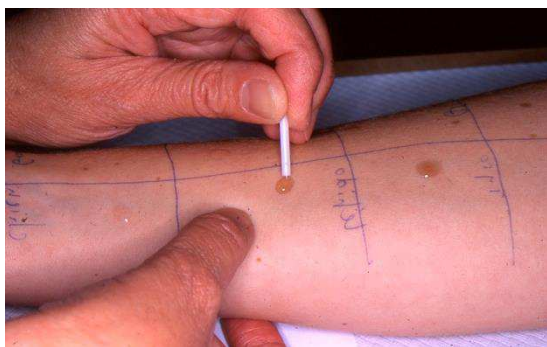
Il n'existe pas de contre-indication absolue à la réalisation de prick tests médicamenteux. En cas de poussée de dermatite atopique, d'infection cutanée au niveau des zones à tester, ils doivent être reportés après guérison des lésions cutanées.

Ils ne peuvent pas être effectués en cas de certaines prises médicamenteuses risquant d'altérer le résultat (45) ou présentant un risque pour le patient :

- Antihistaminique (responsable de faux négatifs, ils doivent être arrêtés plusieurs jours avant les tests, 3 à 7 jours selon la molécule).
- Corticoïdes (le délai d'interruption dépend de la dose administrée ainsi que de la voie d'administration).
- Immunosuppresseurs.
- Certains médicaments peuvent parfois modifier la réaction cutanée : anxiolytiques, anti-dépresseurs, anti-épileptiques ... mais leur arrêt est difficile, voire impossible. Dans ce cas il est nécessaire de pratiquer un témoin positif pour évaluer la réactivité du patient.
- Bêta bloquants, qui peuvent aggraver le contrôle d'une réaction systémique éventuelle en diminuant l'efficacité de l'adrénaline (même site d'action au niveau des récepteurs bêta adrénergiques mais action contraire).

Le prick test est réalisé en plaçant une petite goutte d'extrait allergénique à la surface de l'avant-bras. Sa pénétration transcutanée est assurée à l'aide d'une aiguille standardisée (aiguille de Morrow-Brown, Stallerprick, Phazet...) pénétrant le derme à travers la goutte sans faire saigner. La solution antigénique consiste en des préparations standardisées lyophilisées à 2 mg/ml, 20 mg/ml voire pure à 200 mg/ml. La dose maximale recommandée par l'ENDA (48) est de 20 à 25 mg/ml d'amoxicilline ou d'ampicilline.

A l'hôpital Tenon, l'équipe du Professeur Francès utilise des concentrations de 20 mg/ml à 200 mg/ml selon le type de réaction immédiate : si réaction peu sévère le prick test sera effectué d'emblée à 200 mg/ml, si réaction sévère un premier prick test est effectué à 20 mg/ml, puis à 200 mg/ml si le premier test est négatif.

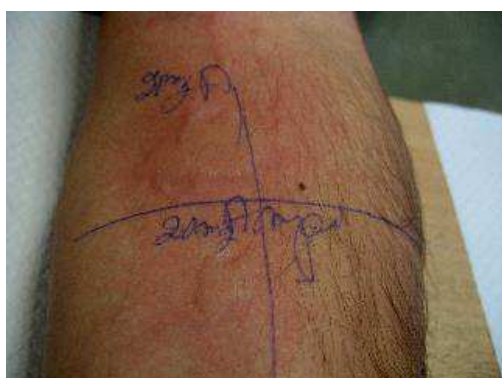


Réalisation d'un prick test à l'Amoxicilline

La lecture du test se fait après 20 minutes, on mesure la papule d'une part et l'érythème d'autre part (mesure du plus grand diamètre). La réaction est considérée comme positive quand la papule mesure plus de 3mm (49).

La positivité d'un test cutané doit être interprétée par rapport à un témoin négatif (dont la positivité doit faire suspecter un dermographisme) et un témoin positif (histamine) dont la négativité doit faire rechercher une cause d'anergie cutanée et en particulier une prise médicamenteuse qui atténue ou éteint la réactivité cutanée.

Dans les cas de réaction allergique retardée, on effectuera une lecture retardée à 48 heures et le test sera considéré comme positif si apparition d'une lésion eczématiforme à l'endroit du test.



Prick test positif lecture immédiate



Prick test positif lecture retardée

➤ **Intradermoréactions**

Elles ne sont possibles que lorsque le médicament à tester existe sous forme injectable. Les IDR sont réalisées uniquement si les prick tests sont négatifs en lecture immédiate.

Les contre-indications et les interactions médicamenteuses sont identiques à celles décrites pour les prick tests.

Ce test consiste à injecter en intradermique un faible volume d'allergène (0,05 ml) au niveau de la face antéro-interne des avant-bras ou des bras. Les IDR sont réalisées à concentration croissante, en général de 0,02 mg/ml à 20 mg/ml (49).

A l'hôpital Tenon, les doses maximales sont de 20 mg/ml.

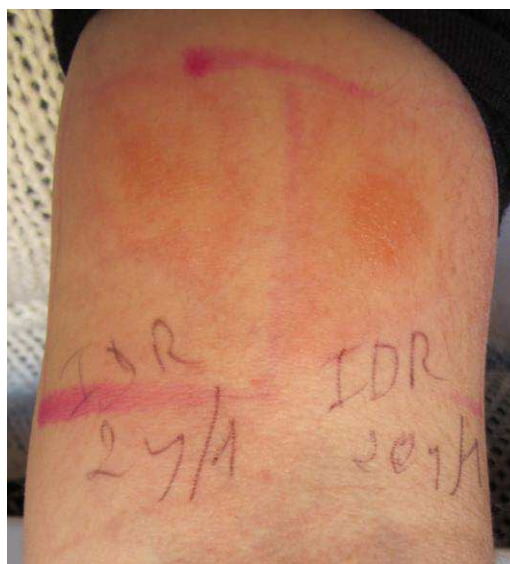
La lecture des IDR est effectuée à 20 minutes et le test est considéré comme positif si on observe une papule de plus de 3 mm associée à un érythème. Ces tests en IDR doivent être interprétés par rapport au témoin positif en prick tests (histamine) et un témoin négatif en IDR (sérum physiologique) (5). Dès qu'une positivité du test apparaît, on arrête le bilan allergologique sans réaliser les étapes suivantes à concentration supérieure.

Pour l'exploration des réactions retardées, les IDR peuvent être utilisées mais cette fois-ci la lecture des tests s'effectue à la 48^{ème} et à la 96^{ème} heure et le test sera considéré comme positif si apparition d'une lésion eczématiforme à l'endroit du test.

L'IDR est plus sensible que les prick tests et permet de détecter aussi bien les réactions liées à une hypersensibilité immédiate que des réactions d'hypersensibilité retardée (4).



**IDR positive lecture immédiate
amoxicilline à 200 mg/ml**



IDR positive lecture retardée amoxicilline

➤ **Patch tests**

Les patch-tests explorent l'hypersensibilité retardée. Ils sont indiqués en première intention dans l'exploration des exanthèmes maculo-papuleux, l'érythème pigmenté fixe, le DRESS, le syndrome de Lyell et de Stevens Johnson, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (10). Leur réalisation en cas de toxidermies sévères doit être discutée au cas par cas et réalisée avec prudence dans des centres spécialisés.

Dans l'exploration des érythèmes pigmentés fixes, ils doivent être effectués au niveau des anciennes lésions car généralement ils ne sont pas positifs en peau saine.

Ils ne doivent pas être réalisés en cas d'application préalable de dermocorticoïdes, d'immunosuppresseurs locaux ou d'une photothérapie UVA/UVB (11) car le risque de faux-négatif est important.

L'amoxicilline est testée à une concentration de 30% dans la vaseline (parfois à des concentrations inférieures dans le cas de toxidermies sévères) puis appliquée sur la peau sans effraction de l'épiderme sous occlusion d'un patch.

La lecture se fait en deux temps à 48 heures puis à 96 heures. Le test est considéré positif si l'on constate la présence d'un érythème, d'un œdème, d'un prurit et/ou de lésions vésiculeuses (49).

Généralement, les patchs tests sont moins sensibles que les intradermo-réactions mais plus spécifiques (10).



Patch test positif pénicilline



Patch test positif EPF

➤ **Valeurs diagnostiques**

En règle générale, dans l'allergie immédiate à la pénicilline, les prick tests sont moins sensibles que les IDR. Sarti (50) a montré que lorsque le diagnostic d'allergie à la pénicilline était établi par les tests cutanés, la répartition était de 25% grâce aux prick tests et de 75% aux IDR.

Torres a également mis en avant une meilleure sensibilité des IDR en comparaison aux patch tests pour l'exploration d'une allergie retardée à la pénicilline (51).

La valeur prédictive des tests cutanés a été évaluée grâce aux tests de réintroduction orale qui sont considérés comme dangereux chez les sujets avec des tests cutanés positifs (48) et donc non réalisés dans ces cas-là. De ce fait et pour des raisons éthiques évidentes, seule la valeur prédictive d'un test négatif est étudiée. Selon les études, la sensibilité des tests cutanés pour l'exploration de l'allergie à la pénicilline varie de 61 à 100% et la spécificité de 27 à 98% (4,48,52)(53). De nombreuses études ont démontré que le risque de développer une réaction à la pénicilline lorsque les tests cutanés étaient négatifs était de l'ordre de 0,5 à 1% (54,55). Ainsi la valeur prédictive négative des tests cutanés à la pénicilline varie de 93 à 98%.

Tests in vitro

Le dosage des IgE totales n'est pas recommandé et n'a aucune utilité dans l'exploration d'une suspicion d'allergie à la pénicilline.

Le dosage des IgE spécifiques est utile uniquement pour explorer une hypersensibilité de type immédiat, IgE médiée. Les avantages théoriques du dosage des IgE spécifiques sont l'absence de risque pour le patient, le gain de temps et leur utilité chez les patients souffrant de dermatose. Cependant ces tests sont moins sensibles (entre 37,9% et 41%) et souvent plus chers que les tests cutanés (48)(18).

En mai 2005 l'HAS a publié un rapport (56) rappelant que l'analyse critique de la littérature n'avait pas permis de recommander l'utilisation isolée des dosages d'IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie alimentaire et respiratoire mais qu'ils pouvaient par contre être intéressants dans l'exploration d'une allergie à la pénicilline. Cette recommandation paraît tout à fait étonnante car à notre connaissance, elle ne repose sur aucune étude validée. Ces tests sont très peu utilisés en pratique courante et restent très controversés chez les allergologues.

Les tests d'activation leucocytaire reposent sur le principe suivant : les leucocytes sanguins (basophiles notamment) des patients, sensibilisés par des IgE spécifiques, peuvent être activés par le médicament lorsque celui-ci est ajouté au milieu de survie. Cette activation peut-être révélée par des méthodes optiques (tests de dégranulation des basophiles humains, maintenant abandonné car très peu sensible du fait du faible nombre de basophiles sanguins), biologiques (dosage des médiateurs libérés comme l'histamine ou les leucotriènes), et immunocytologiques (marqueurs d'activation membranaire tels le CD63 ou le CD203c). En l'état actuel, ces tests posent de nombreux problèmes méthodologiques, présentent une valeur diagnostique très variable et ne sont pas validés (57). Leur réalisation reste du domaine de la recherche à l'heure actuelle et ne devrait pas être utilisée en pratique courante.

Tests de provocation orale

Le TPO est le gold standard pour confirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse et n'est effectué que si les explorations préalables sont négatives.

Ce test est potentiellement dangereux et ne doit être entrepris qu'en milieu hospitalier dans un centre spécialisé avec matériel de réanimation à disposition. Le consentement éclairé du patient est nécessaire. Une méthodologie de tests de provocation a récemment été proposée par le groupe ENDA (45).

Ils sont indiqués:

- Pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'hypersensibilité chez des patients ayant une suspicion d'allergie à la pénicilline avec bilan cutané négatif.
- Pour trouver une alternative médicamenteuse en cas d'allergie confirmée à une molécule de pénicilline.
- Pour exclure une réaction croisée à une céphalosporine en cas d'allergie confirmée à une molécule de pénicilline.

Ils sont contre-indiqués chez :

- La femme enceinte

- Un patient à risque accru du fait d'une pathologie sous jacente (infection aigüe, asthme non contrôlé.....)
- Les patients ayant présenté des réactions sévères avec mise en jeu du pronostic vital tels que les vascularites, syndromes de Lyell et Stevens-Johnson, DRESS (10).
- Les patients ayant des tests cutanés positifs

Il est nécessaire que les patients arrêtent leur traitement bétabloquant (48h avant), leur traitement anti-histaminique (7 jours avant) et les corticoïdes (1 mois avant). L'arrêt des IEC reste controversé (45).

Les protocoles de réintroduction dans les suspicions d'allergie à la pénicilline sont en général en simple aveugle versus placebo sous surveillance médicale stricte. Cependant ils sont à adapter à la gravité du tableau initial. En général, dans la littérature, le médicament à tester est réintroduit à doses croissantes versus placebo avec un intervalle d'une heure (58). Il s'agit plus d'un protocole d'accoutumance que d'une véritable provocation médicamenteuse. L'accoutumance médicamenteuse s'adresse aux patients véritablement allergiques pour tenter de les « désensibiliser ».

Il n'existe pas de consensus concernant les modalités pratiques de la réintroduction des pénicillines. L'ENDA en 2004 (32) recommande de tester la benzyl pénicilline par voie IM puis par voie orale si la dose précédente n'a pas provoqué de réaction. Ensuite seulement, la pénicilline V puis l'amoxicilline sont administrées par voie orale à la dose cumulative de 400 et 500 mg.

Table 2. Haptens and doses recommended for drug provocation tests

Drug	Benzyl penicillin	Penicillin V	Amoxicillin
Dose	10 ³ IU/ml	5 mg	5 mg
	10 ⁴ IU/ml	50 mg	50 mg
	10 ⁵ IU/ml	150 mg	100 mg
	5 × 10 ⁵ IU/ml	200 mg	150 mg
			200 mg
Cumulative dose	6 × 10 ⁵ IU/ml	400 mg	500 mg
Route	i.m.	Oral	Oral
Interval (min)	45-60	45-60	45-60

(32)

Ce protocole n'est plus utilisé car depuis de nombreuses années le benzyl pénicilline n'est plus commercialisé.

A l'hôpital Tenon, le protocole de réintroduction de l'amoxicilline s'effectue, en simple aveugle versus placebo, avec quatre gélules, deux contenant du placebo et deux autres de l'amoxicilline à 200 mg et 500 mg en respectant un intervalle de 60 minutes entre chaque prise. Le TPO débute à 9 heures et le patient est surveillé pendant 4 heures après la prise de

la dernière gélule. La surveillance est assurée tout au long du TPO par un médecin et deux infirmières disposant d'un matériel de réanimation à proximité immédiate.

➤ **Valeurs diagnostiques du TPO**

Le TPO reste controversé. Aux Etats-Unis certains auteurs comme MA Park, AR Salkind et R. Solensky (37,46,59) ne recommandent pas l'utilisation de ces tests dans l'exploration d'une hypersensibilité immédiate puisqu'ils rapportent des études où les tests cutanés permettent de diagnostiquer près de 97% des allergies à la pénicilline. Au contraire Bousquet et al.(60) en 2008 diagnostiquaient 30,7% de patients suspects d'être allergique aux pénicillines grâce au TPO. En 2001, Torres et al.(53) démontraient que 17% des patients avec une hypersensibilité immédiate confirmée étaient diagnostiqués grâce au TPO.

Les résultats obtenus à l'hôpital Tenon montrent qu'avec des concentrations plus élevées de principe actif pour les tests cutanés, on diagnostique près de 95% des patients allergiques permettant une diminution du recours au TPO (données non publiées, 2008).

Par ailleurs, la valeur prédictive négative des tests de réintroduction médicamenteuse pour les pénicillines a été évaluée entre 94% (61) et 100% (58). Il n'y a donc pas de raison scientifique pour ne pas prescrire de l'amoxicilline à un patient ayant eu un TPO amoxicilline négatif.

Le TPO reste le seul moyen d'infirmier le diagnostic d'une hypersensibilité à la pénicilline lorsque les tests cutanés sont négatifs. Dans la littérature, les réactions lors du TPO, en cas de tests négatifs sont rares et en général sans gravité du fait de la bonne sensibilité des tests cutanés.

d) Enjeu économique et médical

Les pénicillines sont le traitement de première intention pour un grand nombre de pathologies infectieuses selon l'OMS et la HAS. Par conséquent, il paraît dommageable que le diagnostic d'allergie soit rarement remis en cause. En effet les conséquences ne sont pas négligeables : émergence de souches bactériennes résistantes par l'utilisation intempestive des alternatives thérapeutiques, perte de chance par non utilisation du traitement de référence dans certaines situations où les bêta-lactamines sont indispensables et surcoût important.

La déclaration d'allergie à l'amoxicilline est associée à une exposition plus fréquente aux antibiotiques à large spectre (62,63) modifiant l'écosystème des bactéries et favorisant à moyen terme l'émergence de résistances bactériennes.

Une étude (7) menée en milieu hospitalier a montré qu'un traitement antibiotique chez les patients « allergiques à la pénicilline » coûtait 63% plus cher qu'un traitement antibiotique prescrit chez un « non-allergique ».

L'étude du Dr Macy (62), réalisée aux USA en 1998, compare le coût d'un traitement antibiotique pour une population suspectée d'être allergique aux pénicillines avant et après la réalisation d'explorations d'allergologie. Le coût moyen des antibiotiques baisse de 5,5% (ce coût tient compte des dépenses liées au bilan allergologique).

Une autre étude rétrospective réalisée à Denver de Septembre 2008 à Avril 2009 chez une population vue en ambulatoire, a mis en évidence une augmentation du coût (\$26,81 vs \$16,28, $p=0,004$) entre un traitement antibiotique prescrit chez un patient allergique à la pénicilline et celui d'un patient non-allergique (6).

III. Matériel et Méthodes

1. Caractéristiques de l'étude

Notre étude a été réalisée à partir d'une population de patients consultant 5 médecins du service d'allergologie de l'hôpital Tenon, pour suspicion d'allergie à la pénicilline ou signalant un antécédent d'allergie à la pénicilline lors de leur consultation. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective monocentrique dont le recrutement s'est déroulé sur une période allant du 01 mars 2012 au 30 novembre 2012.

L'unique critère d'exclusion était le refus du patient de réaliser des tests.

Le recueil de données a été effectué à partir des éléments du dossier médical du patient et de l'algorithme rempli par le médecin allergologue lors de la première consultation.

2. Réalisation de l'algorithme (annexe 4)

Pour élaborer notre algorithme, nous sommes partis du postulat de base qu'il devait être simple, facilement utilisable et reposer uniquement sur des données d'interrogatoire rétrospectives, accessibles à tout médecin généraliste. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les données de la littérature et des avis d'experts.

Nous sommes donc partis de la distinction entre l'allergie immédiate IgE médiée et l'allergie retardée. Le délai d'apparition apparaissant comme le premier moyen de différencier ces deux types de réaction, le tableau clinique incluant la notion éventuelle de gravité et l'évolution de l'évènement nous ont paru être les données les plus pertinentes et facilement accessibles à l'interrogatoire.

La combinaison de ces différents paramètres nous a ainsi permis de créer trois algorithmes différents visibles en annexe 4, permettant, au travers de 22 situations différentes de déboucher sur deux attitudes distinctes :

- soit la réintroduction de la molécule par le médecin généraliste sans réalisation de bilan allergologique (équivalent à dire que le risque allergique est nul).
- soit la nécessité de réaliser un bilan allergologique (risque allergique non nul nécessitant la réalisation d'un bilan allergologique).

Le délai d'apparition de la réaction supposée allergique par rapport à la prise de pénicilline est le premier item important. Nous avons identifié trois situations distinctes permettant de classer les patients en trois groupes :

- Délai entre la première prise (ou reprise) du médicament et la réaction < 2h pouvant correspondre à l'hypersensibilité médicamenteuse immédiate (48)
- Délai entre la première prise (ou reprise) du médicament et la réaction > 2h pouvant correspondre à l'hypersensibilité médicamenteuse retardée (10)
- Délai inconnu, situation fréquemment rencontrée en consultation, la réaction remontant à l'enfance.

Dans la littérature, le délai en faveur de la survenue d'une réaction immédiate est de l'ordre de 1 heure (15) en général, parfois plus rapide. Nous avons fait le choix d'allonger ce délai à 2 heures afin de s'assurer de ne pas sous-diagnostiquer une hypersensibilité immédiate, situation étant à risque d'entraîner des manifestations immédiates potentiellement sévères.

Algorithme délai d'apparition des symptômes < 2h après la 1^{ère} prise de pénicilline

Le tableau d'une allergie immédiate comporte à minima une urticaire aiguë prurigineuse éventuellement associée à des signes de choc, le tout étant résolutif en moins de 24 heures(40).

La reprise de la molécule incriminée sans incident autorise la réintroduction en médecine générale car elle est synonyme de risque nul.

La notion de gravité définie par une hospitalisation, une intervention du SAMU et/ou l'administration d'adrénaline doit conduire à la réalisation d'un bilan allergologique. Cela est également étendu à la notion d'une crise asthme ou d'une perte de connaissance afin de ne pas méconnaître une éventuelle réaction anaphylactique.

En cas de réaction sans gravité, le caractère non prurigineux des manifestations cutanées exclue l'urticaire par définition et doit autoriser la réintroduction en médecine générale. De même, la survenue de symptômes non-cutanés non graves (c'est-à-dire non évocateurs de choc anaphylactique, comme par exemple la mycose, diarrhée isolée ...) ne correspondant pas à la définition d'une réaction allergique de type immédiat, doit permettre la réintroduction de la molécule par le médecin généraliste.

La persistance de l'éruption prurigineuse au delà de 24 heures ne correspond pas à l'évolution typique d'une réaction allergique immédiate. Cependant afin d'éviter de méconnaître certaines réactions, ce délai a été étendu à 48 heures conduisant ainsi à la réalisation d'un bilan allergologique si la durée d'évolution était inférieure à 24 heures, ou entre 24 et 48 heures. En revanche, l'évolution supérieure à 48 heures doit autoriser la réintroduction en médecine générale.

Algorithme délai d'apparition des symptômes > 2h après la 1^{ère} prise de pénicilline

Les réactions d'hypersensibilité retardée sont dominées par les toxidermies, dont l'exanthème maculo-papuleux est le plus fréquent.

Là encore si la molécule a déjà été reprise sans incident, la reprise en médecine générale doit être autorisée.

De même, la gravité de la réaction (définie ci-dessus) doit conduire à un bilan allergologique. Toute réaction potentiellement grave (hépatite, pneumopathie, vascularite, agranulocytose) n'évoquant pourtant pas de façon formelle une réaction allergique, mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient ne doit pas autoriser la reprise en médecine générale et doit bénéficier d'un bilan allergologique.

Face à une toxidermie, il nous a paru important de pouvoir distinguer les toxidermies fréquentes bénignes telles que l'exanthème maculo-papuleux des toxidermies sévères que sont les toxidermies bulleuses comportant des lésions muqueuses ou les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse dont l'évolution est prolongée. Néanmoins, il semble peu probable que ce type de réaction n'ait pas conduit à une hospitalisation ou à une prise en charge médicale urgente, élément conduisant à demander un bilan allergologique. Ainsi en cas de lésion cutanée, l'absence de lésion muqueuse ou bulleuse, une évolution sur moins de 48 heures ou à l'inverse sur plus d'un mois (sans notion d'hospitalisation) doit autoriser la réintroduction en médecine générale tandis qu'à l'inverse, les lésions muqueuses et/ou l'évolution classique entre 48 heures et 1 mois doivent conduire à demander un bilan allergologique.

Algorithme délai d'apparition des symptômes non connu après la 1^{ère} prise de pénicilline

Il s'agit d'une situation fréquente que l'on rencontre en pratique lorsque l'antécédent date de l'enfance et que le patient n'en a aucun souvenir. La réaction pouvant correspondre à la fois à de l'allergie immédiate ou retardée.

Comme pour les deux précédents algorithmes, la notion de reprise de la molécule sans incident doit autoriser la reprise en médecine générale. Inversement, la notion de gravité doit conduire à la réalisation d'un bilan allergologique.

Une durée d'évolution inconnue dans ce contexte doit requérir un bilan allergologique car aucune hypothèse n'est possible.

De même, une évolution des symptômes cutanés sur moins de 24 heures pouvant correspondre à une allergie IgE médiée ainsi qu'une évolution sur plus de 72 heures pouvant correspondre à une toxidermie doivent conduire à la réalisation d'un bilan allergologique.

Par contre, une durée d'évolution des symptômes entre 24 et 72 heures n'évoquant ni une réaction immédiate ni une réaction retardée, doit autoriser la réintroduction par le généraliste.

Finalement, les questions à poser par le médecin généraliste sont peu nombreuses et simples, de manière à ne pas alourdir la consultation :

- Délai de survenue de la réaction
- Signes de gravité
- Durée d'évolution des symptômes
- Présence ou non de lésion cutanée
- Caractère prurigineux ou non
- Présence de bulles et/ou lésions muqueuses
- Reprise de la molécule

3. Méthodes

Chaque patient était reçu en consultation par l'un des 5 médecins du service d'Allergologie participant à l'étude.

Les données suivantes étaient recueillies lors de l'interrogatoire : âge, sexe, délai entre la réaction supposée allergique et la consultation, antécédent d'atopie (dermatite atopique, rhino-conjonctivite, asthme), antécédent d'urticaire chronique, mode de recrutement (patient adressé par un correspondant en précisant sa spécialité ou patient consultant de sa propre initiative). A l'issue de l'interrogatoire et avant la réalisation des tests allergologiques, l'algorithme était rempli par le médecin.

Juste après la consultation, le patient était adressé en salle de tests cutanés. Les tests étaient réalisés par une infirmière qui n'avait pas connaissance du statut du patient (annexe 5). Les tests cutanés étaient réalisés avec l'amoxicilline quand la molécule suspectée n'était pas connue, ou avec la molécule incriminée lorsque le patient la connaissait.

A l'issue des tests, le patient était revu immédiatement par le médecin pour interprétation des tests et confrontation à l'histoire clinique. Deux situations étaient alors possibles :

- Le patient avec tests cutanés positifs était confirmé allergique. Une carte d'allergique lui était remise et il n'y avait pas de réintroduction de la molécule.
- Le patient avec tests cutanés négatifs se voyait proposer de façon systématique la réalisation en Hôpital de jour d'un TPO.

Le TPO était réalisé par le médecin en charge de tous les TPO du service, en simple aveugle versus placebo, en hôpital de Jour sous surveillance médicale stricte. Dans un premier temps, administration d'une gélule de placebo puis d'une gélule d'amoxicilline à la posologie de 200 mg puis d'une deuxième gélule d'amoxicilline de 500 mg et enfin d'une gélule de placebo. Chaque prise était espacée d'un intervalle d'une heure.

A l'issue de la journée, le patient se voyait remettre un certificat médical mentionnant le résultat du TPO. Dans un 2^{ème} temps, le médecin traitant du patient recevait un compte rendu d'hospitalisation standardisé.

Un patient était considéré allergique à la pénicilline lorsque les tests cutanés étaient positifs ou si le test de provocation orale était positif.

Enfin lors de l'analyse, nous avons confronté le résultat de l'algorithme avec le résultat final du bilan allergologique (tests cutanés +/- TPO).

4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel STATA®, v.11 sur système d'exploitation Windows (StataCorp., Texas, USA).

Les variables continues ont été exprimées en moyenne et écart type (moyenne \pm écart type), tandis que les variables catégorielles ont été résumées sous forme de nombres et de pourcentages.

Les caractéristiques des patients allergiques et non allergiques ont été comparées à l'aide du test de Student pour les variables continues et le test de Fischer exact pour les variables catégorielles. Un degré de signification $p < 0.05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

Les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de l'algorithme pour la prédiction d'une réintroduction médicamenteuse sans risque (= réintroduction en médecine générale) ont été évaluées dans notre population (Tableau 1).

La sensibilité est définie comme la probabilité pour qu'un patient non allergique soit orienté en médecine générale à l'aide de l'algorithme ($A / A+C$).

La spécificité est la probabilité pour qu'un patient allergique soit orienté en consultation d'allergologie à l'aide de l'algorithme ($D / B+D$).

La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité qu'un patient orienté en médecine générale soit non allergique ($A / A+B$).

La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité qu'un patient orienté en allergologie soit réellement allergique ($D / C+D$).

Les intervalles de confiance à 95% des sensibilité, spécificité, VPP et VPN ont été calculés grâce à la loi binomiale.

L'objectif de l'algorithme était d'avoir une spécificité et une VPP de 100% afin qu'aucun patient allergique ne soit orienté vers la réintroduction en médecine générale.

	Non Allergique	Allergique
Réintroduction en médecine générale	A	B
Consultation d'allergologie	C	D

Tableau 1 : Tableau de contingence évaluant la performance de l'algorithme pour identifier les réintroductions sans risque (identification des non-allergiques).

IV. Résultats

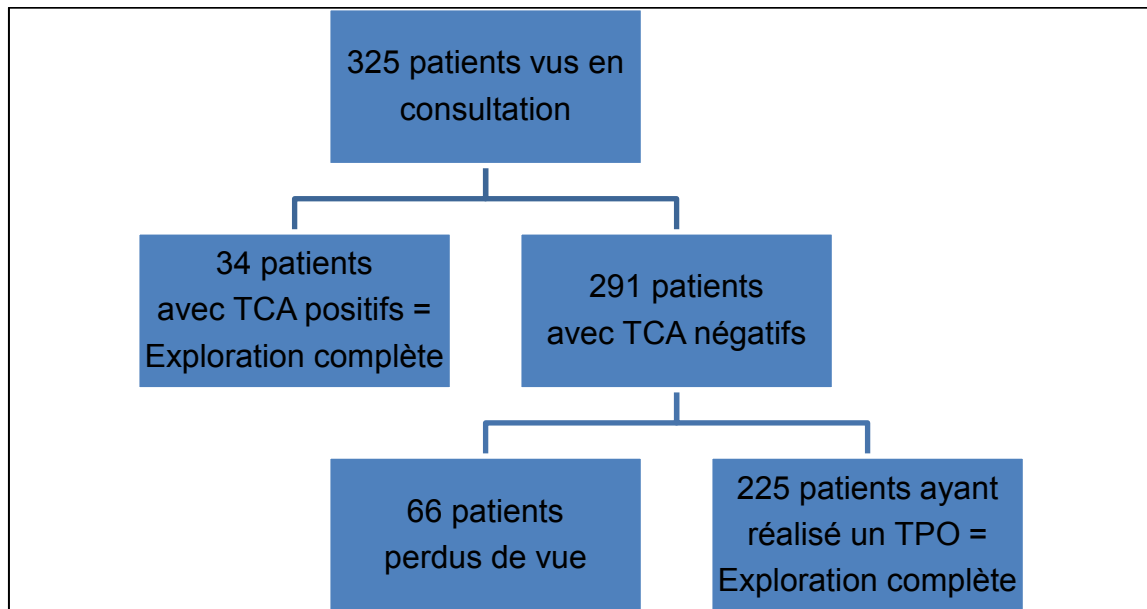
1. Population d'étude

325 patients ont été vus en consultation pour suspicion d'allergie à la pénicilline durant la période d'inclusion. Trente-quatre patients ont présenté des tests cutanés (TCA) positifs (10.5%, IC95% : 7.1-13.8) et ont donc été considérés comme allergiques.

Parmi les 291 patients avec TCA négatifs, 66 patients n'ont pas effectué de test de provocation orale et ont été considérés comme perdus de vue (23%). Il est donc impossible de conclure sur le statut allergique ou non allergique de ces patients.

Les motifs de non-réalisation du TPO étaient les suivants : allaitement (n = 1), décès sans rapport avec l'allergie (n = 1), déménagement (n = 1), problèmes médicaux (n = 3), difficultés de garde d'enfant (n = 1), absence de prise en charge sociale (n = 4), refus (n = 2), motif inconnu (n = 53). Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques principales (âge, sexe, antécédents, type de réaction, gravité de la réaction) des patients perdus de vue et des patients ayant bénéficié d'une réintroduction.

Notre population d'étude est donc constituée des 259 patients ayant eu un bilan allergologique complet (uniquement tests cutanés si positifs, sinon tests cutanés et TPO) (Figure 1).



TCA : Tests Cutanés Allergiques

Figure 1 : population d'étude (n = 259)

2. Caractéristiques de la population d'étude

a) Caractéristiques générales

L'âge moyen des 259 patients avec exploration allergologique complète était de 47 ± 16 ans (Extrêmes = 9 à 84 ans). Vingt pourcent des cas étaient de sexe masculin (n = 51), sex ratio de 0,25.

Les antécédents personnels d'atopie et d'urticaire chronique concernaient respectivement 41% (n = 106) et 14% (n = 35) des individus.

206 patients (soit 80%) étaient adressés par un médecin. Il s'agissait du médecin généraliste dans 106 cas, d'un allergologue dans 34 cas, d'un autre médecin dans 66 cas. Cinquante-trois patients avaient consulté'eux-mêmes.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 2.

	N	%
Sexe Féminin	208	80,3
ATCD atopie	106	41
ATCD urticaire chronique	35	14
Adressé par :		
-Médecin généraliste	106	40,9
-Allergologue	34	13,1
-Obstétricien	19	7,3
-Dermatologue	8	3,1
-Pneumologue	8	3,1
-Anesthésiste	7	2,7
-Urgentiste	6	2,3
-Rhumatologue	4	1,5
-Néphrologue	4	1,5
-ORL	3	1,1
-Dentiste	2	0,8
-Chirurgien	1	0,4
-Interniste	1	0,4
-Neurologue	1	0,4
-Pédiatre	1	0,4
-Aucun médecin	54	21

Tableau 2: Caractéristiques générales de la population étudiée

La majorité des réactions remontait à plus de 10 ans (59% des cas).

Dans 20% des cas, il s'agissait d'un tableau compatible avec une hypersensibilité immédiate (n = 52) et dans 49% des cas d'un tableau compatible avec une hypersensibilité retardée (n = 126). Pour les 31% restants, on ne pouvait pas caractériser le type de la réaction supposée allergique (n = 81).

10,4% des patients présentaient une réaction grave ou une atteinte d'organe (n = 27) :

- intervention du SAMU, hospitalisation, administration d'adrénaline (n = 25)
- crise d'asthme et/ou perte de connaissance (n = 1)
- atteinte d'organe (hépatite médicamenteuse, pneumopathie d'hypersensibilité, agranulocytose, ou vascularite) (n = 1).

Il s'agissait en majorité, pour ces cas, d'une réaction de type immédiat (n = 23/27, 85%).

51% des patients (n = 133) présentaient une réaction cutanée isolée dont 82% dans le cadre d'une réaction de type retardé (n = 109/133) et 18% dans un contexte de réaction de type immédiat (n = 24/133).

	N	%
Délai entre réaction et consultation :		
- < 1 an	63	24.3
- 1 à 5 ans	28	10.8
- 5 à 10 ans	16	6.2
- > 10 ans	152	58.7
Type de réaction :		
- immédiate (< 2h)	52	20.1
- retardée (> 2h)	126	48.6
- délai inconnu	81	31.3
Réaction grave :	27	10.4
- immédiate	23	8,8
- retardée	4	1,6
Réaction cutanée isolée :	133	51.0
- hypersensibilité immédiate	24	9
- hypersensibilité retardée	109	42

Pourcentages calculés à partir de l'effectif total de l'étude (n = 259)

Tableau 3 : Caractéristiques des réactions étudiées

Lorsque les patients présentaient une réaction datant de moins d'un an, l'algorithme les classait de façon majoritaire dans le groupe nécessité d'un bilan allergologique. Par contre, si

la réaction remontait à plus de dix ans, il n'existait pas de différence significative de répartition entre les patients classés dans le groupe bilan allergologique à effectuer et dans le groupe réintroduction en médecine générale.

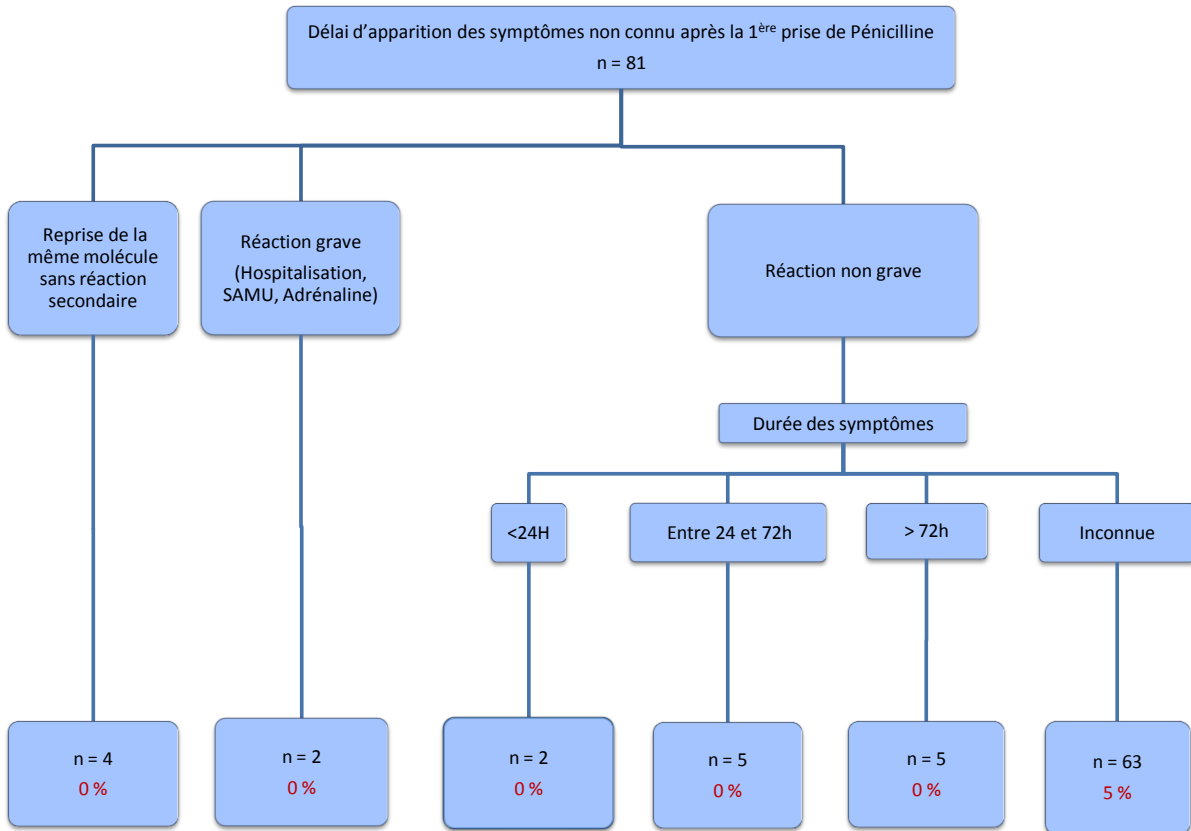
	Consultation Allergo (n=178)	Réintroduction MG (n=81)	P value*
Délai entre réaction et exploration, n(%)			0.004
- < 1 an	52 (29%)	11 (14%)	
- 1 à 5 ans	14 (8%)	14 (17%)	
- 5 à 10 ans	8 (5%)	8 (10%)	
- > 10 ans	104 (58%)	48 (59%)	

P value obtenue avec le Test de Fischer exact

Tableau 4: Comparaison des patients réorientés en consultation allergologique ou en médecine générale selon le délai entre réaction et consultation.

b) Caractéristiques détaillées du type de réactions

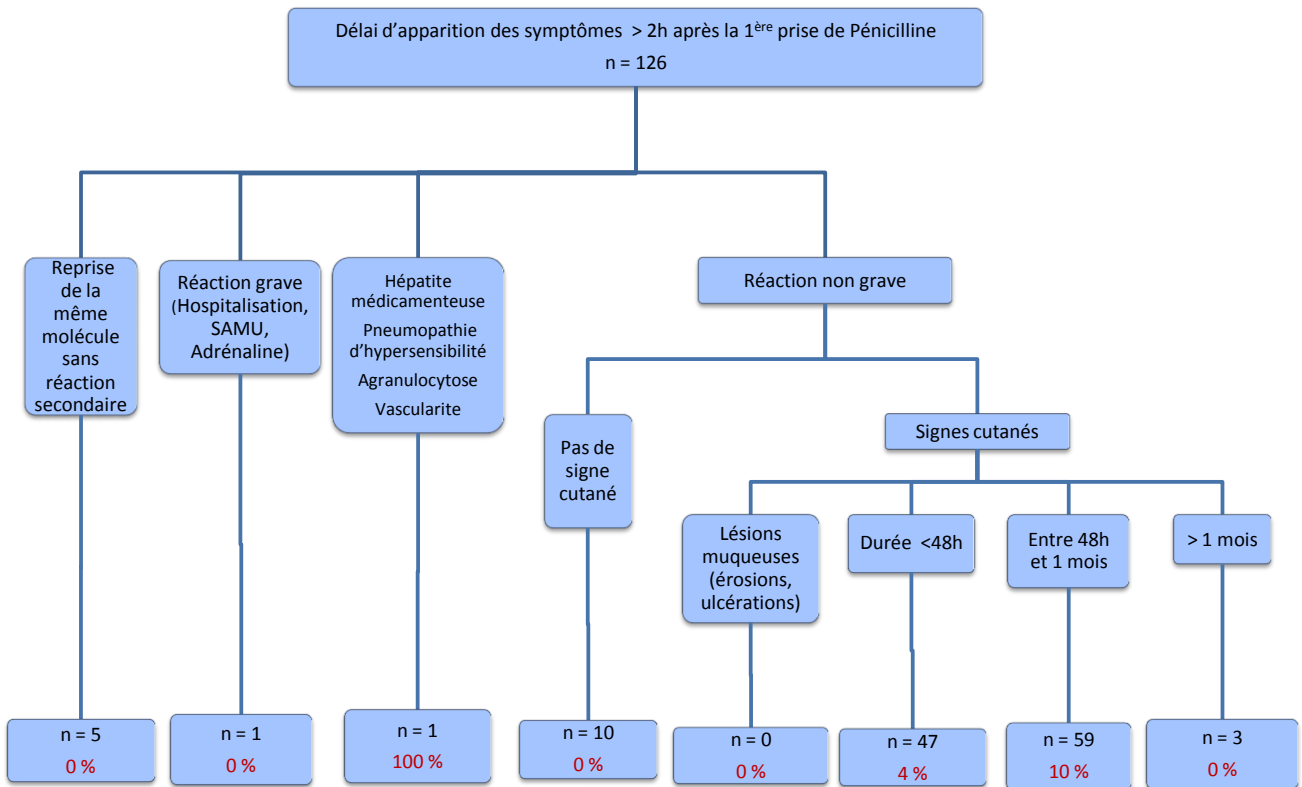
Afin de mieux visualiser la répartition des patients en fonction de leur réaction clinique, nous avons repris les algorithmes en indiquant le nombre de patients classés dans chaque situation et le pourcentage de patients allergiques après réalisation du bilan allergologique.



% allergique

Lorsque le délai entre la première prise de pénicilline et la survenue de la réaction n'était pas connu, la majorité des patients ne connaissaient pas non plus la durée d'évolution de leurs symptômes. Dans la plupart des cas, il s'agissait de réactions remontant à l'enfance, ce qui explique le peu d'informations disponibles.

Dans ce sous-groupe, trois patients étaient réellement allergiques.

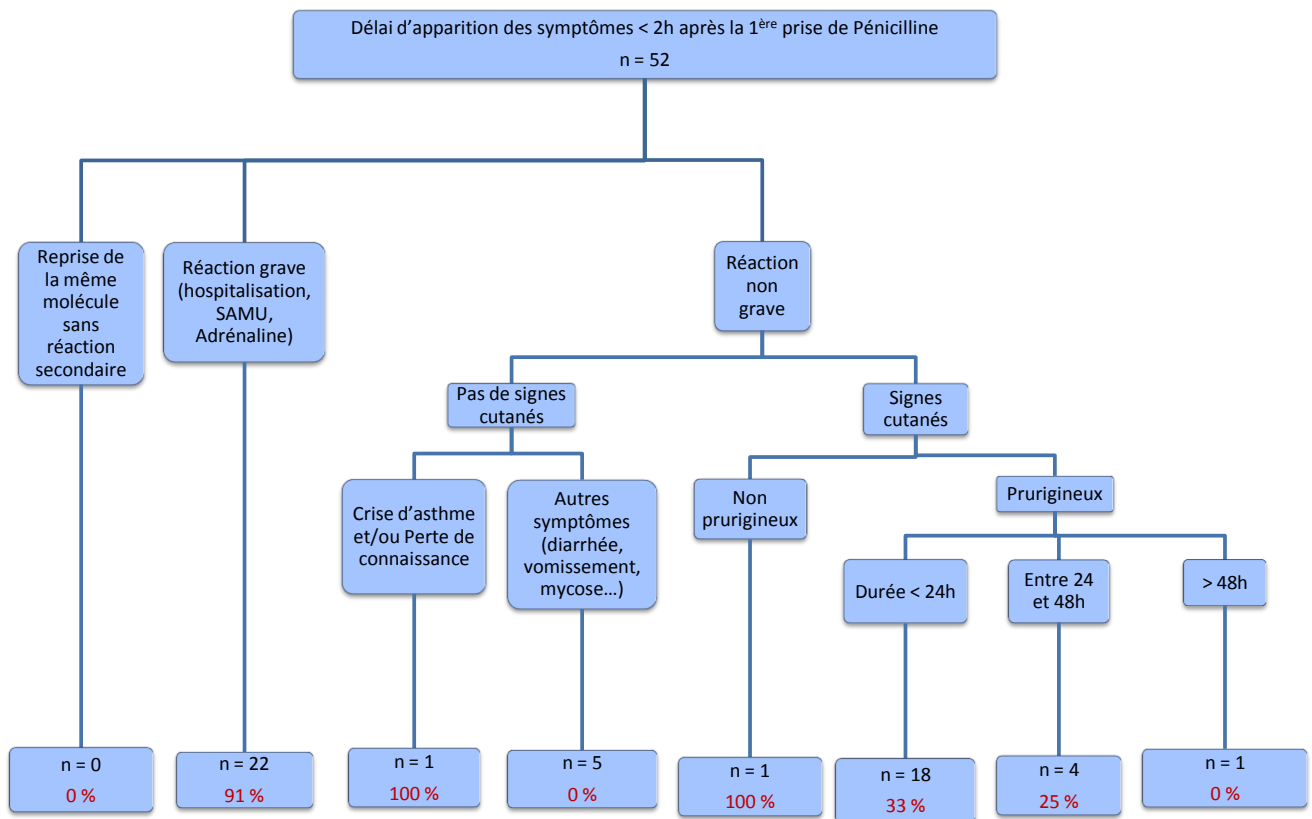


% allergique

Lorsque la réaction supposée allergique était de type retardée, deux situations étaient majoritairement retrouvées. Il s'agissait de la survenue d'une réaction cutanée non grave dont l'évolution durait soit moins de 48 heures, soit entre 48 heures et 1 mois.

Aucun patient de la population n'avait présenté de lésions muqueuses pouvant faire évoquer un syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson. La survenue d'une réaction grave en cas d'hypersensibilité retardée ainsi qu'une atteinte systémique (hépatite, pneumopathie....) ne concernait que deux patients.

Dans ce sous-groupe, neuf patients étaient réellement allergiques.



% allergique

Lorsque la réaction supposée allergique était de type immédiat, deux situations étaient également plus fréquemment rencontrées. Il s'agissait soit d'une réaction grave faisant suspecter un choc anaphylactique, soit d'une réaction cutanée non grave prurigineuse évoluant en moins de 24 heures, fortement évocatrice d'une urticaire.

La molécule incriminée n'était jamais reprise en cas de réaction d'hypersensibilité immédiate.

Dans ce sous-groupe, vingt-neuf patients étaient réellement allergiques soit 56%.

3. Diagnostic d'allergie à la pénicilline sur la population étudiée

Sur les 259 patients inclus dans notre étude et ayant réalisé un bilan allergologique complet (uniquement tests cutanés si positifs, sinon tests cutanés et TPO), nous avons identifié 41 patients allergiques soit 15,8% de la population (IC95% 11.5-20.3).

Le diagnostic d'allergie à la pénicilline a été porté dans 83% des cas (n = 34) grâce aux tests cutanés : Prick positif (n = 14), IDR positive lecture immédiate (n = 17), IDR positive lecture retardée (n = 6) et patch positif (n = 1). Le total des tests positifs est supérieur à 34 car certains patients ont eu plusieurs tests cutanés à des concentrations différentes pour confirmer la positivité du test et le diagnostic d'allergie à la pénicilline.

En comparaison, la réalisation du TPO a permis d'identifier 17% des patients allergiques (n = 7). Ces données sont reprises dans la figure 2.

Les réactions constatées lors des TPO considérés positifs étaient les suivantes :

- éruption maculo-papuleuse diffuse survenue entre la 6^{ème} et 18^{ème} heure après la réintroduction médicamenteuse (n = 6)
- choc anaphylactique, survenu immédiatement après ingestion de la 1^{ère} gélule d'amoxicilline, résolutif après administration d'adrénaline intra-musculaire (n = 1).

Pour cinq des six patients ayant présenté un exanthème maculo-papuleux après TPO, la réaction initiale suspecte correspondait à une réaction d'hypersensibilité retardée. Pour un patient, il s'agissait d'une réaction évoquant une hypersensibilité immédiate.

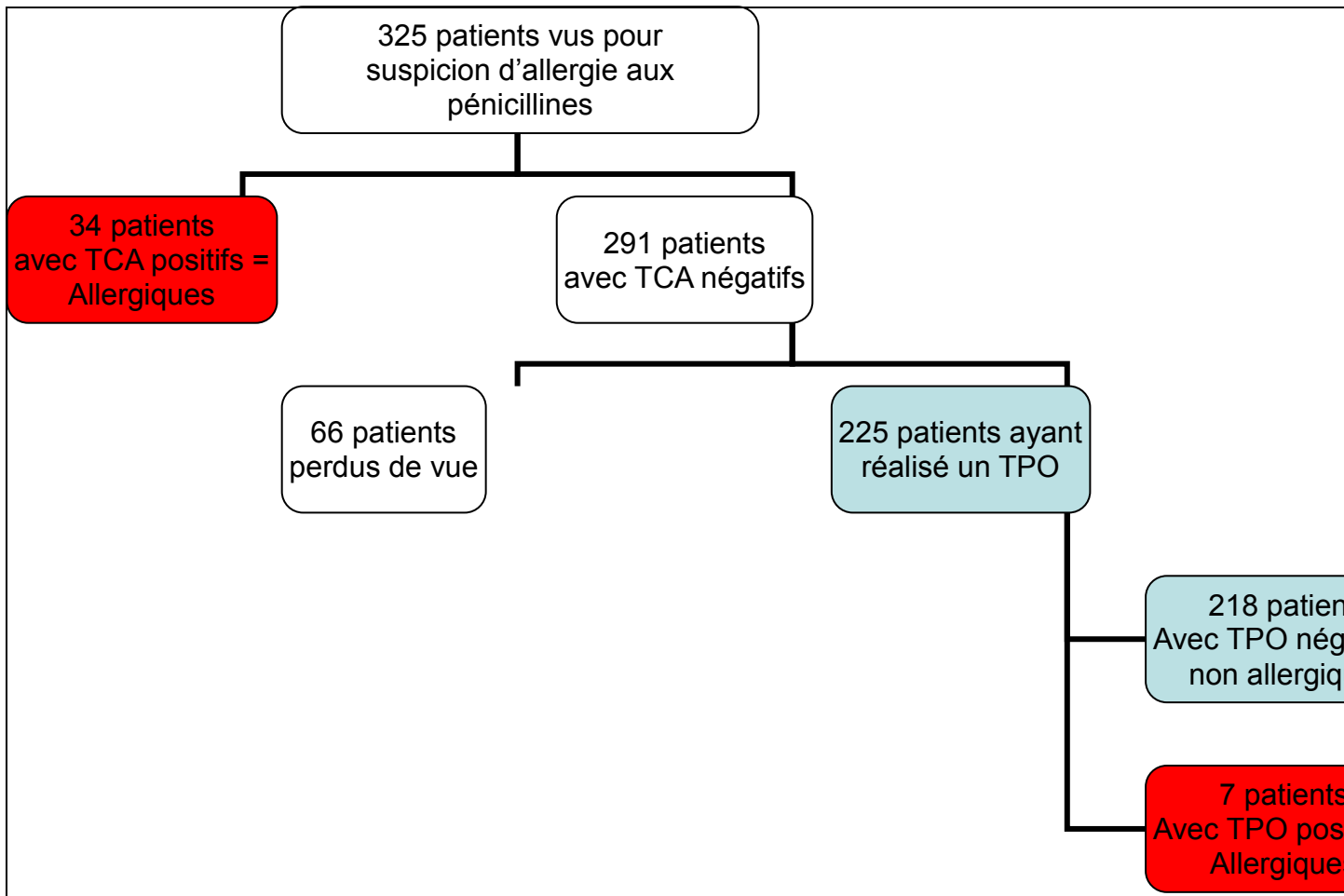


Figure 2 : Modalités du diagnostic d'allergie à la pénicilline

Si on comparait les patients en fonction de leur statut définitif Allergique/Non Allergique (Tableau 5), l'âge, le sexe, les antécédents d'atopie et/ou d'urticaire chronique n'étaient pas significativement différents. La prévalence de l'urticaire chronique était importante dans les 2 groupes (entre 10 et 14%) ce qui est très supérieur à la prévalence de 0,5% à 1% retrouvée dans la population générale.

Selon le spécialiste qui adressait le patient, il n'existait pas de différence significative sur le risque d'être ou non allergique. De ce fait, la probabilité d'être allergique ne dépendait pas du médecin qui adresse le patient.

Lorsque le diagnostic d'allergie à la pénicilline était posé, il s'agissait dans 63% des cas de patients dont la réaction datait de moins d'un an. A l'inverse, la majorité des patients non allergiques présentaient une réaction supérieure à 10 ans.

Les patients allergiques à la pénicilline présentaient dans 71% des cas une réaction évoquant une hypersensibilité immédiate et dans 54% des cas une réaction décrite comme « grave ».

Dans le groupe Non Allergique, 36% des patients étaient orientés en médecine générale après remplissage de l'algorithme contre 7% dans le groupe Allergique (p<0,0001).

	Non-Allergiques (n=218)	Allergiques (n=41)	P value*
Age moyen \pm DS	47.5 \pm 16.9	46.7 \pm 13.8	0.78
Sexe féminin, n(%)	175 (80%)	33 (80%)	1.0
Atopie, n(%)	89 (41%)	17 (41%)	1.0
Urticaire chronique, n(%)	31 (14%)	4 (10%)	0.62

Délai entre réaction et exploration, n(%)			<0.0001
- < 1 an	37 (17%)	26 (63%)	
- 1 à 5 ans	24 (11%)	4(10%)	
- 5 à 10 ans	13 (6%)	3 (7%)	
- > 10 ans	144 (66%)	8 (20%)	
Délai réaction < 2h	23 (10%)	29 (71%)	<0.0001
Délai réaction > 2h	117 (54%)	9 (22%)	<0.0001
Délai réaction inconnu	78 (36%)	3 (7%)	<0.0001
Réaction grave	5 (2%)	22 (54%)	<0.0001
Proposition de réintroduction en médecin générale par l'algorithme	78 (36%)	3 (7%)	<0.0001
Patient adressé par :			0.23
- Médecin généraliste	94 (43%)	12 (29%)	
- Allergologue	27 (12%)	7 (17%)	
- Autre spécialiste	97 (45%)	22 (54%)	

*P value obtenue avec le test de Fischer exact ou le Student *t*-test.

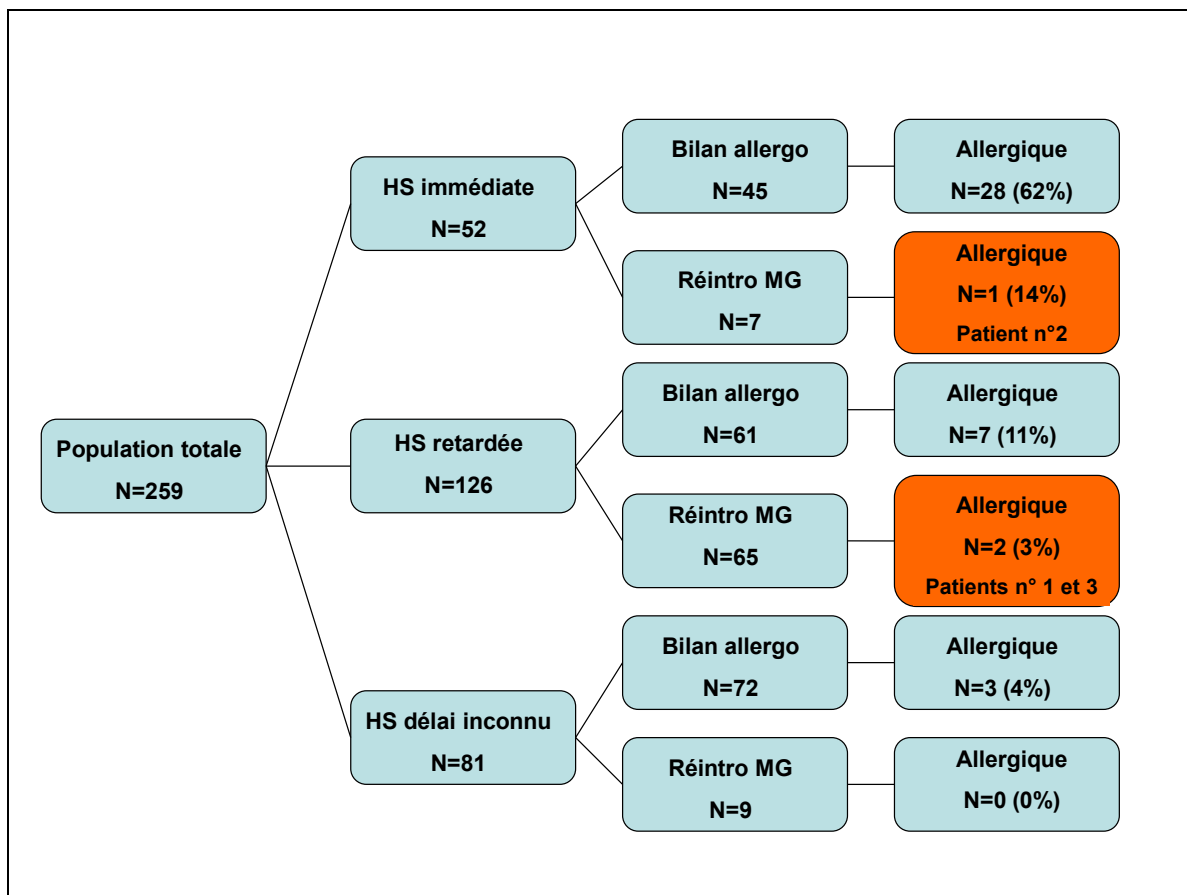
Tableau 5 : comparaison entre les patients allergiques et non-allergiques

4. Analyse de l'algorithme

a) Validité de l'algorithme

Après analyse de l'algorithme, 81 patients (soit 31%) ont été classés dans la conduite à tenir réintroduction en médecine générale. A l'inverse, un bilan allergologique était jugé nécessaire pour 178 patients (69%).

Afin d'analyser la validité de l'algorithme, nous avons étudié le nombre de patients allergiques dans les 22 situations définies précédemment. Ces résultats sont résumés dans l'arbre suivant (Figure 3).



HS : hypersensibilité

Figure 3 : Répartition des patients en fonction de leur type de réactions, de leur classement dans l’algorithme et enfin en fonction de l’absence ou présence d’une allergie à la pénicilline

Au total, 3 patients ont été classés par l’algorithme en « réintroduction médecine générale » alors qu’ils se sont avérés allergiques de façon immédiate. Le diagnostic d’allergie ayant été posé dans deux cas grâce aux tests cutanés positifs en lecture immédiate et dans un cas après réalisation du TPO.

Le patient n°1 est une femme de 30 ans qui a pris de l’amoxicilline pour une otite moyenne aiguë en juin 2012. Dans ses antécédents, on retrouvait la notion d’atopie. Au 10^{ème} jour du traitement, environ douze heures après la dernière prise, elle a présenté un angio-œdème (œdème palpébral bilatéral) suivi d’une urticaire diffuse. La patiente a alors arrêté son traitement et consulté un allergologue en ville le jour-même. Celui-ci lui a prescrit un traitement anti-histaminique et des corticoïdes permettant la régression des symptômes en moins de 24 heures. Lors de la consultation avec l’allergologue de Tenon, du fait du délai d’apparition des manifestations, elle a été placée dans la situation correspondant à l’hypersensibilité retardée, réaction non grave, signes cutanés de durée inférieure à 48 heures. Le Prick test à l’amoxicilline (concentration de 200 mg/ml) s’est avéré positif en lecture immédiate (papule de 4 mm) et confirmé par IDR au 1/1000^{ème} (0,2 mg/ml) (papule de 8 mm et érythème de 20 mm) faisant porter le diagnostic d’allergie à l’amoxicilline.

Le patient n°2 est une femme enceinte de 35 ans adressée par son obstétricien afin de faire le point sur une réaction survenue avec l’amoxicilline, il y a plus de 10 ans (en 2000). Cette

patiente présentait dans ses antécédents un asthme mal contrôlé. Au décours d'un problème infectieux ORL, la patiente s'était vu prescrire un traitement par Amoxicilline. Environ 30 minutes à 1 heure après la première prise, la patiente a présenté une sensation de chaleur du visage avec un érythème, mais sans prurit. Il n'y a pas eu d'autres symptômes. Après un traitement par anti-histaminique et l'arrêt de l'amoxicilline, les symptômes ont régressé en moins de 24 heures. Lors de la consultation avec l'allergologue, elle a été placée dans la situation correspondant à l'hypersensibilité immédiate, réaction non grave, signes cutanés non prurigineux. Les tests à l'amoxicilline se sont avérés positifs en IDR (concentration de 20 mg/ml, papule de 8 mm et érythème de 40 mm) en lecture immédiate confirmant le diagnostic d'allergie à l'amoxicilline.

Le patient n°3 est un homme de 53 ans adressé par son allergologue de ville pour faire le point sur la survenue de réactions cutanées au décours de diverses prises médicamenteuses (Amoxicilline, Pyostacine[®], Hextril[®], Dalacine[®]) ainsi que sur la survenue d'angio-œdème laryngé à répétition sans étiologie connue (possiblement lié à la prise d'IEC, complément et inhibiteur C1 esterase normaux). En ce qui concerne l'amoxicilline, l'interrogatoire retrouvait la survenue d'une éruption cutanée généralisée au troisième jour du traitement et ayant régressé en moins de 48 heures sans desquamation à l'arrêt de l'amoxicilline, épisode datant de 2007. Lors de la consultation avec l'allergologue, il a été placé dans la situation correspondant à l'hypersensibilité retardée, réaction non grave, signes cutanés de durée inférieure à 48 heures. Les tests cutanés étaient négatifs en lecture immédiate et retardée. Lors du test de provocation orale, après ingestion de la première molécule d'amoxicilline, le patient a immédiatement présenté une réaction anaphylactique avec hypotension artérielle nécessitant l'administration d'adrénaline intra-musculaire. Le dosage de la tryptase sérique au moment de l'incident était élevé à 24 µg/l mais redevenu normal à distance (tryptase à 6 µg/l). Le test à l'amoxicilline recontrôlé à distance était positif en Prick test (concentration de 2 mg/ml) (papule de 10 mm et érythème de 34 mm) confirmant le diagnostic d'allergie à l'amoxicilline.

b) Performances prédictives de l'algorithme

Les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de l'algorithme pour la prédiction d'une réintroduction médicamenteuse sans risque (= réintroduction en médecine générale) ont été évaluées dans notre population (Tableau 6).

	Non Allergique	Allergique	Total
Réintroduction en médecine générale	78	3	81

Consultation d'allergologie	140	38	178
Total	218	41	259

Tableau 6 : Tableau de contingence évaluant la performance de l'algorithme pour identifier les réintroductions sans risque (identification des non-allergiques).

La sensibilité définie comme la probabilité pour qu'un patient non allergique soit orienté en médecine générale à l'aide de l'algorithme était de 35.8% (IC95% : 29.4-42.5).

La spécificité définie comme la probabilité pour qu'un patient allergique soit orienté en consultation d'allergologie à l'aide de l'algorithme était de 92.7% (IC95% : 80.1-98.5).

La valeur prédictive positive définie comme la probabilité qu'un patient orienté en médecine générale soit non allergique était de 96.3% (IC95% : 89.6-99.2).

La valeur prédictive négative définie comme la probabilité qu'un patient orienté en allergologie soit réellement allergique était de 21.3% (IC95% : 15.6-28.1).

Enfin, la probabilité pour qu'un patient allergique soit orienté en médecine générale était de 3.7% (IC95% : 0.8-10.4).

V. Discussion

1. Allergie dans la population étudiée

Dans notre étude, nous avons retrouvé 15,8% de patients allergiques à la pénicilline. Ce résultat est supérieur à la prévalence de l'allergie à la pénicilline dans la population générale qui est de l'ordre de 1 à 2% (37–39). Cela s'explique par le fait que la population étudiée est sélectionnée puisqu'elle concerne uniquement des patients venant consulter pour suspicion d'allergie dans un centre d'Allergologie. Cette population ne comprend pas les patients ayant repris le médicament suspect en ville ou ne voyant pas l'intérêt d'un bilan allergologique. Ce taux élevé est en accord avec celui retrouvé par Salkind qui évalue cette prévalence après réalisation d'un bilan allergologique entre 10 et 20%, à partir de données de la littérature issues de Medline (37). En comparaison, la prévalence du diagnostic d'allergie à la pénicilline est de l'ordre de 30% dans le centre d'Allergologie de Bilbao (28).

Le diagnostic d'allergie à la pénicilline a été posé dans 83% des cas grâce aux tests cutanés et 17% par TPO qui était positif dans uniquement 3% des cas (7/225 patients). Ces résultats sont comparables aux données de la littérature (4,65). Dans une étude réalisée en Espagne (53), Torres mettait en évidence que le diagnostic d'allergie à la pénicilline était effectué dans 70% des cas grâce aux tests cutanés et 17% grâce au TPO.

De même dans notre étude, la sensibilité et la valeur prédictive négative des tests cutanés respectivement de 82,9% (IC95% : 67,9%-92,8%) et de 96,9% (IC95% : 93,7%-98,7%) sont conformes à celles retrouvées dans la littérature (4,48,52,53).

Les patch tests ont été très peu utilisés dans notre étude bien que la majorité des patients présentaient une réaction évoquant une hypersensibilité retardée. Dans la littérature (51), les IDR à lecture retardée ont une meilleure sensibilité que les patch tests pour l'exploration des hypersensibilités retardées. Les patch tests sont réservés, dans le service d'Allergologie de l'hôpital Tenon, aux réactions de type érythème pigmenté fixe ou bien en cas de toxidermie sévère (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Seulement deux patients répondaient à ces critères dans notre étude (EPF et pneumopathie d'hypersensibilité), il n'y avait aucun cas de syndrome de Lyell, Stevens Johnson ou DRESS syndrome.

Dans notre étude, la réaction suspecte initiale correspondait le plus fréquemment à une réaction d'hypersensibilité retardée (126/259) ce qui est également le cas dans la littérature puisque la prévalence des rash maculo-papuleux est évaluée entre 59% et 75% (66) de toutes les réactions présumées allergiques liées à la pénicilline selon les études (1,66).

En revanche, le patient allergique confirmé présentait de façon majoritaire (71%) une réaction d'hypersensibilité de type immédiat.

En cas de réaction évoquant une hypersensibilité immédiate, le pourcentage d'allergiques était de l'ordre de 56% (29/52). Quand la réaction était grave (hospitalisation, SAMU,

adrénaline ou crise d'asthme) 21 patients sur 23 étaient allergiques, soit 91%. Ces résultats montrent que le tableau de l'allergie immédiate est assez stéréotypé et que lorsque la réaction suspecte est évocatrice d'un choc anaphylactique, le diagnostic d'allergie doit être fortement soupçonné et le patient adressé en consultation allergologique. Cela permet aussi de tester une alternative thérapeutique, en pratique une céphalosporine de troisième génération afin d'identifier une molécule susceptible de lui être prescrite en cas d'épisode infectieux nécessitant une bêta-lactamine (35).

Lorsque la réaction suspecte datait de moins d'un an, les patients étaient préférentiellement orientés en consultation allergologique (52/63) et il s'agissait dans 41% des cas de patients réellement allergiques (26/63). Cela s'explique par le fait que les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate ont plus souvent une réaction grave les conduisant eux ou leur médecin à faire rapidement le point sur leur statut allergique. Une étude corrobore cette hypothèse en démontrant que le diagnostic d'allergie immédiate était surtout posé en présence d'une réaction grave et non lors d'une urticaire isolée qui paraît finalement peu discriminante (67).

Ceci est nettement moins vrai pour les patients qui évoquent une réaction de type retardé, le pourcentage d'allergiques confirmés n'étant que de 5% dans cette population. Peu d'études sont disponibles sur la prévalence de l'hypersensibilité retardée à la pénicilline et ne nous permettent pas d'expliquer cette différence. Néanmoins, une des explications repose dans les difficultés de distinction entre exanthème viralet exanthème maculo-papuleux, particulièrement dans l'enfance.

L'analyse en sous-groupes des patients Allergiques comparés aux patients Non Allergiques n'a pas montré de différence significative en fonction des antécédents d'atopie et/ou d'urticaire chronique (UC). Cene sont donc pas des facteurs de risque d'hypersensibilité médicamenteuse à la pénicilline (28). Les patients atteints d'urticaire chronique font classiquement des poussées d'urticaire non allergiques lors de prises médicamenteuses, en contexte infectieux par exemple. Il est donc un peu surprenant dans nos données de trouver le même pourcentage d'antécédent d'UC dans le groupe allergique et non allergique. Néanmoins nous n'avons pas de renseignement détaillé dans le dossier concernant cet antécédent d'urticaire chronique et notamment si cette UC était active ou pas au moment de l'épisode. On ne peut donc récuser l'allergie sous prétexte d'antécédent d'urticaire chronique, l'interrogatoire, le délai d'apparition et les signes en faveur d'un choc anaphylactique doivent être pris en compte comme pour tout patient.

2. Résultats de l'algorithme

a) Faux-positifs

D'après les données de l'algorithme, 31% des patients (n = 81) pouvaient reprendre la molécule de pénicilline suspecte sans avoir recours à un bilan allergologique. Cependant sur cette population, 3 patients (faux-positifs) se sont avérés allergiques après réalisation du bilan allergologique. Il apparaît d'emblée que ces 3 patients ont été mal orientés par l'algorithme dans leur type de réaction tout d'abord. En effet, deux d'entre eux ont été classés en réaction retardée (situation où l'allergie immédiate n'est pas attendue) alors même que leur test s'est avéré positif de façon immédiate. De plus concernant le patient n°3 les tests eux-mêmes ont été pris en défaut, car restés négatifs alors même que la réintroduction a déclenché un accident anaphylactique, l'épisode précédent n'ayant présenté aucun critère de gravité.

Nous allons reprendre de façon succincte chacun de ces 3 patients afin d'identifier et discuter nos erreurs.

La patiente n°1 présentait une réaction dont la chronologie faisait suspecter une réaction de type retardé (10^{ème} jour de traitement, 12 heures après la dernière prise) mais les caractéristiques cliniques (angio-œdème, urticaire) faisaient évoquer une réaction de type immédiat. Cette patiente dont l'histoire clinique n'était absolument pas typique d'une réaction allergique (ni immédiate, ni retardée) était adressée par son allergologue de ville qui ne croyait pas en la réalité de l'allergie, ce qui était également le cas de l'allergologue du service qui a continué les explorations avec réalisation d'une IDR malgré le Prick test positif car l'histoire était très surprenante. Après relecture du dossier avec les cinq allergologues ayant participé à l'étude, il a été confirmé que la patiente a été correctement « orientée » par l'algorithme, mais que l'histoire peu typique en fait une allergique inattendue et donc imprévisible!

La patiente n°2 présentait une réaction datant de plus de 10 ans et évoquait une réaction de type immédiat mais non prurigineuse. On peut se demander si le prurit est un élément suffisamment discriminant surtout lorsque la réaction est aussi ancienne. De plus lorsqu'il s'agit d'antécédent ancien voire très ancien, l'interrogatoire peut sûrement être pris en défaut. Cela amène à se poser la question d'explorer systématiquement les patients qui présentent une réaction lointaine (supérieure à 10 ans) car l'interrogatoire perd de sa sensibilité avec le temps.

Par ailleurs, il s'agissait d'une femme enceinte. Or la validité des tests cutanés n'est pas connue chez ces patients puisque le TPO est formellement contre-indiqué et ne permet donc pas d'évaluer le pourcentage de faux négatif. Certains auteurs (68) semblent remettre en cause l'interprétation des tests cutanés chez les patientes enceintes. Il est donc indispensable que toute suspicion d'allergie à la pénicilline chez une jeune femme en âge de procréer soit confirmée ou infirmée avant la survenue d'une grossesse.

Le patient n°3 présentait de multiples suspicions d'allergies avec des antécédents d'angio-œdème d'étiologie inconnue. Son histoire clinique évoquait une réaction retardée, cependant lors du TPO il a manifesté une réaction de type immédiat (choc anaphylactique) alors même que les tests cutanés étaient restés négatifs. Chez ce patient, les antécédents d'angio-œdème et la multiplicité des allergies suspectées en font un patient « compliqué » et surtout difficilement gérable en médecine générale. Il est rare qu'un patient puisse présenter

des allergies vraies à des molécules différentes et classiquement un allergologue a tendance à considérer avec circonspection les patients avec des « listes » d'allergies à de multiples molécules sans aucun lien. L'histoire de ce patient contredit cette attitude. Même si la réaction décrite n'évoquait aucun critère de gravité et que son orientation en médecine générale par l'algorithme est logique au vu de l'histoire clinique, ses antécédents auraient dû conduire à adresser le patient en consultation allergologique. Afin de ne pas méconnaître un autre patient dans ce même cas, il paraît judicieux d'orienter en allergologie tout patient présentant des « allergies multiples » ainsi que des antécédents d'angio-œdème non expliqués.

b) Validité de l'algorithme

L'algorithme identifie mal les patients allergiques (seulement 38 patients allergiques sur les 178 classés dans le groupe bilan allergologique (soit 21%)) néanmoins ce n'était pas son objectif. En revanche il identifie relativement bien les non-allergiques puisque 78 patients sur les 81 classés dans le groupe réintroduction en médecine générale sont non-allergiques. L'analyse de la validité de notre algorithme tant en terme de spécificité, capacité du test à ne pas méconnaître un patient allergique, que de valeur prédictive positive, probabilité qu'un patient orienté en médecine générale soit non-allergique sont satisfaisantes car respectivement de 92,7% et 96,3%. Notre algorithme dont le but est de ne pas méconnaître un allergique et non de l'identifier s'avère être un outil d'aide au diagnostic correct mais non infaillible.

En cas de réaction dont le délai de survenue était inconnu, 9 patients sur 81 (11%) ont été classés dans le groupe réintroduction en médecine générale. Aucun de ces patients n'était allergique. En comparaison, 4% des patients classés dans le groupe bilan allergologique étaient réellement allergiques.

En cas de réaction évoquant une hypersensibilité immédiate, 7 patients sur 52 (13%) ont été classés dans le groupe réintroduction en médecine générale. Un de ces patients (14%) était allergique. En comparaison, 62% des patients classés dans le groupe bilan allergologique étaient réellement allergiques.

En cas de réaction évoquant une hypersensibilité retardée, 65 patients sur 126 (52%) ont été classés dans le groupe réintroduction en médecine générale. Deux de ces patients (3%) étaient allergiques. En comparaison, 11% des patients classés dans le groupe bilan allergologique étaient réellement allergiques.

Ces résultats semblent suggérer que lorsque le délai de survenue de la réaction est inconnu, peu d'informations sont finalement disponibles sur les caractéristiques de l'épisode suspect et qu'il est quasiment impossible de se passer d'un bilan allergologique même si celui-ci ne confirme que très rarement le diagnostic d'allergique.

Lorsque la réaction évoquait une hypersensibilité immédiate, la majorité des patients était adressée en consultation allergologique et était réellement allergique. Cela sous-entend qu'en cas de réaction immédiate, l'attitude doit être d'adresser systématiquement le patient chez un spécialiste et de ne pas tenter de réintroduction en médecine générale.

Lorsque les patients évoquaient une réaction d'hypersensibilité retardée, la majorité était réadressée en médecine générale par notre algorithme. Le médecin généraliste devrait donc se poser des questions sur la validité de l'allergie alléguée surtout dans cette situation puisque le diagnostic semble pouvoir être remis en cause dans 52% des cas. Néanmoins dans cette situation, 3% des patients étaient réellement allergiques avec soit des tests positifs de façon immédiate (et donc à risque d'une réaction allergique immédiate sévère), soit une réintroduction entraînant un choc anaphylactique. Dans ce contexte il n'est donc pas possible d'autoriser les médecins généralistes à réintroduire d'eux-mêmes la molécule suspecte en ville.

La seule situation où l'on peut maintenir qu'une réintroduction en médecine générale est sans risque est la situation où le patient a déjà repris la molécule sans survenue de réaction secondaire. Dans notre étude, cela concerne 9 patients qui ont tous un bilan allergologique négatif. Chez ces patients, il s'agissait d'une reprise de molécule d'amoxicilline sous un autre nom commercial que lors de la première prise. Il est certes difficile de valider cette affirmation avec un effectif aussi réduit de 9 patients mais en population de médecine générale, cette proportion de patients est vraisemblablement plus importante. Il est logique de penser que les médecins généralistes ayant en consultation des patients correspondant à cette situation aient d'eux-mêmes réintroduit la molécule suspecte car le test de réintroduction a finalement eu lieu et s'est avéré négatif.

3. Limites

Dans notre étude, 66 patients ont été perdus de vue (20,3%). Ce pourcentage est élevé mais le profil de ces patients est similaire à celui des patients inclus dans l'étude et ne change donc pas l'interprétation finale. Il ne s'agit pas d'un biais d'interprétation à prendre en compte.

Notre population d'étude concernait essentiellement les adultes, le centre d'Allergologie de l'hôpital Tenon ne recevant que très exceptionnellement des enfants. La population étudiée n'est pas forcément représentative de la population de médecine générale. Notre étude ignore les patients chez qui le médecin généraliste a déjà prescrit la molécule suspectée et les patients qui refusent tout bilan allergologique. Cependant, il s'agissait d'une étude préliminaire visant à valider dans un premier temps notre algorithme afin de le tester dans un second temps dans une population de médecine générale.

Par ailleurs, l'interrogatoire était réalisé par des médecins allergologues spécialistes qui ont cependant mal orienté trois patients. Ce nombre serait probablement un peu plus élevé avec des médecins généralistes non pas par mauvais interrogatoire, mais plus par connaissance moins approfondie des caractéristiques cliniques des réactions allergiques.

59% des patients consultaient pour une réaction remontant à plus de 10 ans. Il paraît logique de se demander pourquoi ce délai est aussi long ? Est-ce parce que les médecins généralistes se sensibilisent de plus en plus à la nécessité d'un bilan allergologique complet plutôt qu'à des suppositions douteuses et remettent en cause leur diagnostic initial ? Est-ce parce que des résistances à de nombreux antibiotiques alternatifs en cas d'allergie à la pénicilline sont en train d'apparaître et qu'à un moment donné, plutôt que d'enchaîner l'escalade thérapeutique il vaut mieux s'assurer de l'impossibilité d'utiliser une molécule efficace ? Est-ce pour des raisons économiques de surcoût des alternatives potentielles ? Est-ce parce que les suspicions d'allergie multiples chez certains patients finissent par rendre leur prise en charge compliquée ?

Ce délai pose des questions sur la fiabilité de l'interrogatoire et donc sur l'utilisation même de l'algorithme. Néanmoins cela ne peut expliquer les trois patients « mal orientés », le délai entre leur réaction suspecte et la consultation en Allergologie étant soit inférieur à 1 an soit datant de 5 ans et 12 ans. Le délai de consultation ne semble donc pas être un facteur discriminant pour expliquer nos erreurs même s'il paraît logique de dire que plus un interrogatoire est proche de la réaction suspecte, plus celui-ci se rapproche de la réalité.

66% des patients non allergiques avaient un délai de réaction supérieur à 10 ans mais n'ont pas bénéficié de nouveaux tests cutanés comme recommandés dans la littérature par certains auteurs (18,32,45). Le but étant de restimuler l'immunité et de dépister d'éventuels tests faussement négatifs afin de ne pas risquer de voir apparaître une réaction lors de la réintroduction de la molécule initialement suspectée. Cela n'est pas fait dans le service d'allergologie de Tenon de façon systématique, dans la mesure où une réintroduction en HDJ

est systématiquement proposée en cas de test négatif, celle-ci devant conduire à la survenue d'une réaction si le test était faussement négatif. Cette attitude de double test est réservée à des malades ayant présenté une histoire très évocatrice d'allergie à l'amoxicilline tout particulièrement s'il y a eu choc anaphylactique et que le test est resté négatif. Le patient n°3 ne rentre dans aucun de ces critères, la réaction datait seulement de 5 ans et n'avait eu aucun caractère de gravité pouvant faire prédire une réaction sévère lors de la réintroduction. Cela ne concerne pas uniquement les réactions immédiates. En effet, une des patientes de l'étude dont l'histoire datait de l'enfance avec tests négatifs a présenté un rash maculo-papuleux dans les heures suivant la réintroduction d'amoxicilline avec « réactivation » des zones de tests cutanés.

Dans cette étude, 7 patients ont eu des tests cutanés faussement négatifs avec positivité du TPO, de façon immédiate pour 1 cas (patient n°3) et retardé pour les 6 autres cas. 3 patients avaient une histoire supérieure à 10 ans, 2 patients entre 5 et 10 ans, 1 entre 1 et 5 ans et 1 inférieure à 1 an. L'ancienneté de la réaction n'est donc pas l'unique élément qui explique que certains TCA soient faussement négatifs. Il ne paraît pas forcément justifié, dans notre étude en tout cas, d'exiger de refaire une deuxième série de tests cutanés à distance lorsque la réaction est « ancienne ».

Dans certains cas, la molécule elle-même n'était pas connue et l'amoxicilline a été testée arbitrairement et seule autorisée en cas de TPO négatif. Il est possible que d'autres molécules parmi la famille des bêta-lactamines aient pu être responsables, même si classiquement la pénicilline A est la plus prescrite. Il existe aussi rarement d'authentiques réactions allergiques à l'acide clavulanique.

Les patients présentant des tests cutanés positifs ne sont pas réintroduits car cela constitue une contre-indication. Néanmoins dans le cas des patients 1 et 2 dont le résultat positif n'était pas attendu, il est impossible de savoir s'il ne s'agit pas de test faussement positif. Cette situation n'est pas connue dans la littérature pour des raisons éthiques évidentes.

Le TPO était effectué par un médecin du service en simple aveugle alors que les recommandations préconisent de l'effectuer en double aveugle. La connaissance de la composition de la gélule administrée n'a eu aucun impact pour 6 des 7 patients avec TPO positif puisque la réaction allergique de type retardé est survenue entre la 6^{ème} et la 18^{ème} heure au domicile des patients. La connaissance de l'ordre de réintroduction (molécule active/placebo) ne change rien à l'interprétation de ce test. En revanche, pour le patient ayant présenté un choc anaphylactique immédiatement après administration d'une gélule d'amoxicilline, le fait que le médecin connaisse la teneur de la gélule ingérée n'a pu que conforter son interprétation de la réaction devant la chute de la tension artérielle à 9/6mmHg.

4. Intérêt de l'étude

Méconnaître une allergie retardée est moins grave que la méconnaissance d'une allergie immédiate qui peut exposer au choc anaphylactique, ce qui concerne malheureusement les 3 patients méconnus qui avaient soit un test positif en immédiat soit une réaction immédiate après réintroduction en HDJ.

Le risque de développer une réaction au décours d'un traitement par pénicilline dans la population générale est estimé entre 1 et 2% (37,46). Le choc anaphylactique représente lui 0,2% des réactions. En comparant ces données avec celles issues de l'algorithme, 3 patients sur les 81 (3,7%) qui auraient pu reprendre la pénicilline sans passer par un bilan allergologique ont développé une réaction allergique. Ce risque est plus élevé que le risque « général » surtout qu'il s'agit potentiellement d'un risque de 3,7% de développer un choc anaphylactique. Ce type de réaction est potentiellement mortel d'autant plus si l'on se trouve en dehors du milieu hospitalier.

L'algorithme nous permettrait de réintroduire sans souci la molécule de pénicilline suspecte chez 30% des patients (78/259) mais en prenant le risque de causer un choc anaphylactique chez 3 patients (3,7%). Ce risque est important et ne permet donc pas de valider cet algorithme pour une utilisation en médecine générale.

Néanmoins, en milieu hospitalier c'est-à-dire avec du personnel médical et paramédical disponible immédiatement, notre algorithme pourrait avoir un intérêt lorsque se pose la question de réintroduire une molécule de pénicilline chez un patient se disant allergique sans confirmation. On peut imaginer que les trois patients qui ont présenté une réaction de type immédiat lors du bilan allergologique auraient rapidement pu être contrôlés et leur pronostic vital n'aurait pas été mis en jeu.

Cette réintroduction en milieu hospitalier aurait quand même un impact en médecine générale puisque ces 30% de patients sortiraient avec un compte-rendu mentionnant la reprise de la molécule sans survenue de réaction allergique et permettrait donc au médecin généraliste de prescrire la molécule initialement proscrite en toute confiance.

13% des patients de notre étude étaient adressés par des allergologues de ville. Le diagnostic d'allergique dans cette population était comparable à celui de l'ensemble de la population. Les données d'interrogatoire ne permettent malheureusement pas de discriminer totalement les réactions supposées allergiques même pour des médecins spécialistes comme les allergologues.

L'algorithme pourrait cependant être utilisé « en aigüe », dans un but informatif, par le MG devant une réaction survenant lors d'un traitement antibiotique. Cela permettrait de conserver une trace écrite et formelle de cette réaction dans le dossier avec une description standardisée de ses caractéristiques cliniques.

On retrouve également que 7,3% des patients sont adressés par leur obstétricien (ce qui explique en partie une fréquence plus élevée de femmes). La grossesse est finalement une

chance pour les femmes de faire le point sur l'allergie à la pénicilline. Cependant le bilan allergologique ne peut être complet lorsque la grossesse est débutée (TPO contre-indiqué). Il est donc indispensable de se poser la question de la véracité de l'allergie supposée à la pénicilline chez toute femme en âge de procréer.

VI. Conclusion

Notre étude avait pour but d'élaborer un algorithme simple basé sur des données d'interrogatoire afin d'aider le médecin généraliste à évaluer le bien fondé d'une suspicion d'allergie à la pénicilline.

Son utilisation en médecine générale, au vu des résultats de notre étude, ne peut être envisagée car le risque de développer une réaction allergique pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique n'est pas nul.

Il nous semble cependant que la validité de l'algorithme, bien qu'imparfaite, soit suffisamment intéressante pour permettre son utilisation dans des services hospitaliers disposant d'un matériel de réanimation à proximité.

Notre étude ne remet pas en cause l'intérêt d'explorer une suspicion d'allergie à la pénicilline puisque 84,2% des patients peuvent reprendre la molécule incriminée.

Cependant la physiopathologie de l'allergie ne peut malheureusement pas se résumer à quelques caractéristiques cliniques et reste parfois imprévisible même pour des spécialistes.

Le message pour les médecins généralistes est finalement que la survenue de toute réaction, même « étonnante » et peu en faveur d'un diagnostic d'allergie à la pénicilline ne doit pas conduire à réintroduire la molécule suspecte en ville et doit être explorée sans délai dans un centre de référence.

VII. Bibliographie

1. Branellec A, Thomas M, Fain O, Kettaneh A, Stirnemann J, Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *La Revue de Médecine Interne*. avr 2008;29(4):271-276.
2. D. Charpin, I. Annesi-Maesano. Prévalence des maladies allergiques de l'enfant : enquête Isaac phase I. *BEH*. 1999;13/1999:49.
3. Plard C, Fanello S, Pare F, Racineux J, Drouet M. Épidémiologie de la plainte allergique en médecine générale. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. nov 2008;48(7):476-486.
4. Haouichat H, Guénard L, Bourgeois S, Pauli G, De Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. déc 2002;42(8):779-792.
5. Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? /data/revues/07618425/00190002/260/ [Internet]. 24 avr 2008 [cité 13 déc 2011]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/151348>
6. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med*. août 2000;9(8):722-726.
7. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clinical & Experimental Allergy*. avr 2003;33(4):501-506.
8. Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. juin 2000;40(4):494-499.
9. F. Pirson. Prise en charge des allergies médicamenteuses.
10. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. nov 2004;59(11):1153-1160.
11. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. janv 2002;57(1):45-51.
12. Allergies [Internet]. [cité 12 nov 2012]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/allergies>
13. Johansson SG., Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mai 2004;113(5):832-836.
14. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45(3):236-239.
15. Leynadier F. [Drug allergy]. *Rev Prat*. 15 avr 1996;46(8):955-960.
16. Bongrand P. [Immunological bases and classification of allergy]. *Arch Pediatr*. 1999;6 Suppl 1:20S-28S.
17. Demoly P. Les allergies médicamenteuses. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 1 janv 2007;10(1):34-43.
18. C. Ponvert. Grands principes du diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux médicaments et substances biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. juin 2007;47(4):292-297.

19. Bousquet P-J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. déc 2005;45(8):626-632.
20. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*. 6 juin 1991;337(8753):1308.
21. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic Rashes in Children: A Survey in a Private Practice Setting. *Arch Dermatol*. 1 juill 2000;136(7):849-854.
22. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Marinño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clinical & Experimental Allergy*. oct 2004;34(10):1597-1601.
23. Falcao H, Lunet N, Gomes E, Cunha L, Barros H. ALLERGY Net Drug allergy in university students from Porto, Portugal. [Internet]. Wiley-Blackwell; 2003. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=11124008&site=ehost-live>
24. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 mars 2003;90(3):342-347.
25. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J*. déc 2004;45(12):574-577.
26. Mertes PM, Laxenaire M-C, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. sept 2003;99(3):536-545.
27. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clinical & Experimental Allergy*. 19 nov 2007;0(0):071119182754009-???
28. PM Gamboa. The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultations in Spanish Allergology Services. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2009;19(Suppl 2):45-50.
29. Veyrac G, Jolliet P. Urticaire médicamenteuse et imputabilité. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. avr 2006;46(3):283-287.
30. Pirson F. Les maladies allergiques : Rôle du généraliste. *Louvain médical*. 2004;123(2):s12-s20.
31. Chosidow O, Herson S, =Service de médecine interne. Hôpital Pitié-Salpêtrière. Paris. FRA. Critères d'imputabilité des accidents d'origine médicamenteuse. *La Revue Du Praticien*. 1997;47(15):1729-1732.
32. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. févr 2009;64(2):183-193.
33. Liu X-D, Gao N, Qiao H-L. Cephalosporin and penicillin cross-reactivity in patients allergic to penicillins. *Int J Clin Pharmacol Ther*. mars 2011;49(3):206-216.
34. Romano A, Guéant-Rodriguez R-M, Viola M, Pettinato R, Guéant J-L. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with Immediate Hypersensitivity to Penicillins. *Ann Intern Med*. 6 juill 2004;141(1):16-22.
35. Afssaps. Allergie à la pénicilline et aux céphalosporines. 2005.
36. Vanderlinden P. Skin Reactions to Antibacterial Agents in General Practice☆. *Journal of Clinical Epidemiology*. août 1998;51(8):703-708.
37. Alan R. Salkind; MD Paul C. Cuddy. Is this patient Allergic to Penicillin? *JAMA*. 2001;285(19):2498-2505.
38. Bousquet P, Demoly P. Les urticaires au cours d'un traitement anti-infectieux : le médicament est-il vraiment souvent en cause ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. avr 2006;46(3):288-294.

39. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Rescription of penicillin after allergic-like events. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 2004;113(4):764-770.
40. Andreas J. B. Immediate type drug hypersensitivity: clinical signs, danger signs and pitfalls. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. avr 2006;46(3):279-282.
41. Ponvert C. Physiopathologie et grands principes diagnostiques et thérapeutiques des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. déc 2000;40(8):793-803.
42. Laxenaire M-C, Mertes P-M. Accidents anaphylactiques. EMC - Médecine. févr 2004;1(1):59-69.
43. A.Barbaud. Démarche diagnostique devant une toxidermie. *Le concours médical*. 2003;125-22:1259-1266.
44. J.-C. Roujeau (Créteil), J.-M. Bonnetblanc (Limoges), J.-L. Schmutz (Nancy), B. Crickx (Paris, Bichat). Iatrogénie. Diagnostic et prévention des toxidermies médicamenteuses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 129:163-169.
45. 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):854-863.
46. Park MA, Li JTC. Diagnosis and Management of Penicillin Allergy. *Mayo Clinic Proceedings*. mars 2005;80(3):405-410.
47. Jacques Charpin, Daniel Vervloet. *Allergologie*. médecine sciences flammariion.
48. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. oct 2003;58(10):961-972.
49. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions . Proposed by the Working party of the ESCD for the study of skin testing in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. déc 2001;45(6):321-328.
50. Sarti W. Routine use of skin testing for immediate penicillin allergy to 6764 patients in an outpatient clinic. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1985;155-61.
51. Torres M-J, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Mayorga C, Fernandez J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*. févr 2004;59(2):219-224.
52. Marcos Bravo C., Luna Ortiz I., Gonzalez Vasquez R. Hypersensitivity to cefuroxime with good tolerance to other bétalactams. *Allergy*. 1995;50:359-61.
53. Torres J, Romano A, Mayorga C, Carmen M, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. sept 2001;56(9):850-856.
54. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. nov 2004;59(11):1153-1160.
55. Paupe J, Le Bourgeois M, Bidat E. Médicaments injustement exclus. Tests de réintroduction. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. avr 1996;36(2):155-161.
56. Dosage_IgE_rap.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 21 avr 2012]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf
57. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. sept 2004;44(5):450-455.

58. Waton J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C, Trechot P, Bursztejn AC, Schmutz JL, et al. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients. *Allergy*. juill 2011;66(7):941-947.
59. Solensky R. Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2003;24(3):201-220.
60. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of β -lactam hypersensitivity. *Clinical & Experimental Allergy*. nov 2007;0(0):071101015606003-???
61. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. mars 2010;65(3):327-332.
62. Collin E, Lee T, Zembower R, Michael A, Fotis. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(18):2819-22.
63. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. mars 2000;84(3):329-333.
64. Eric Macy. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: Effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. août 1998;102(2):281-285.
65. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy*. janv 2008;38(1):185-190.
66. Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2009;39(5):278-287.
67. Cousin F., Catelain A. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. *Annales de Dermatologie et Vénérologie*. mars 2003;130(3):321-324.
68. Simons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 2012;130(3):597-606.

VIII. Annexes

1. Annexe 1 : questionnaire ENDA

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=nécrolique
- Atteinte viscérale
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
- Urticaire
- Vasculite urticaire
- Autres (préciser morphologie et localisation) :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....

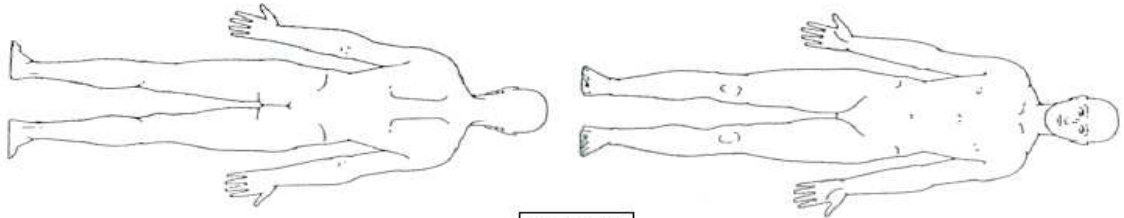
FACTEURS FAVORISANTS:

- 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 --> Pouls: /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 systémique; --> 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
- Polypose naso-sinusienne Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...)
- Mucoviscidose Chirurgie du disque intervertébral Urticaire 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

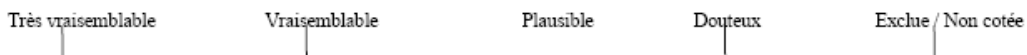
1) PENDANT L'EPISODE AIGU:	DATE	NORMAL	ANORMAL	DOUTEUX
<u>Sang:</u>				
<input type="checkbox"/> NFS: <input type="checkbox"/> Eosinophiles:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Autres:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 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"/> Tryptase	<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)



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

REMARQUES:
.....
.....

2. Annexe 2 : classification bêta-lactamines

Tableau I. Classification des bêtalactamines.

Classification des bêtalactamines	Principes actifs disponibles en France
Pénicillines sensibles aux pénicillinases : pénicilline G et V	Benzylpénicilline Sels de benzylpénicilline Phénoxyéthylpénicilline
Pénicillines résistantes aux pénicillinases : pénicillines M semi-synthétiques	Cloxacilline Oxacilline
Pénicillines à spectre élargi : pénicillines A (ampicilline et apparentés)	Amoxycilline Ampicilline Bacampicilline Pivampicilline
Pénicillines antipseudomonas : - carboxypénicillines, - uréidopénicillines	Ticarcilline Mezlocilline Pipéracilline
Céphalosporines de 1 ^{re} génération	Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfalotine Céfapirine Céfatrizine Céfazoline Céfradine
Céphalosporines de 2 ^e génération	Céfamandole Céfoxitine Céfuroxime
Céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e générations	Céfopérazone Céfotaxime Céfotétan Cefpirome Céfixime Cefpodoxime Cefsulodine Ceftazidine Ceftizoxime Ceftriaxone Céfotiam Céfépime
Monobactames	Aztréonam
Carbapénèmes	Imipenème Méropénème
Inhibiteurs des bêtalactamases	Acide clavulanique Sulbactam Tazobactam

3. Annexe 3 : schémas d'exploration allergie à la pénicilline immédiate/non immédiate validés par ENDA

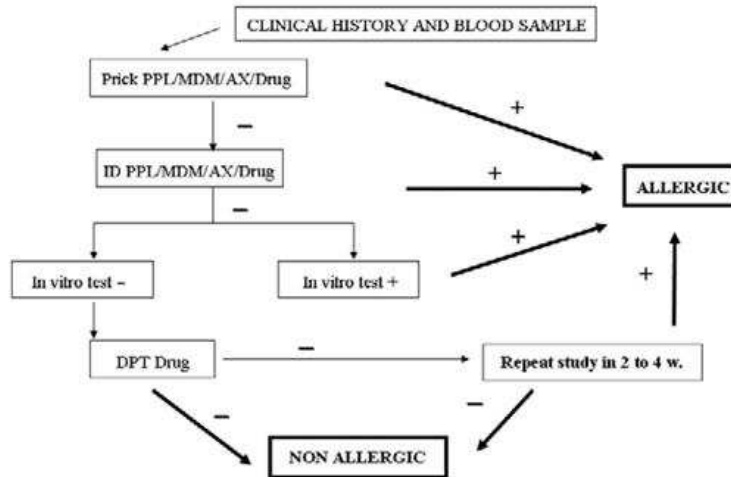


Figure 1. Short algorithm for the diagnosis of immediate allergic reactions to betalactams. This algorithm has the advantage that it can be performed in 1 day and the disadvantage that it fails to distinguish the selectivity of the reaction.

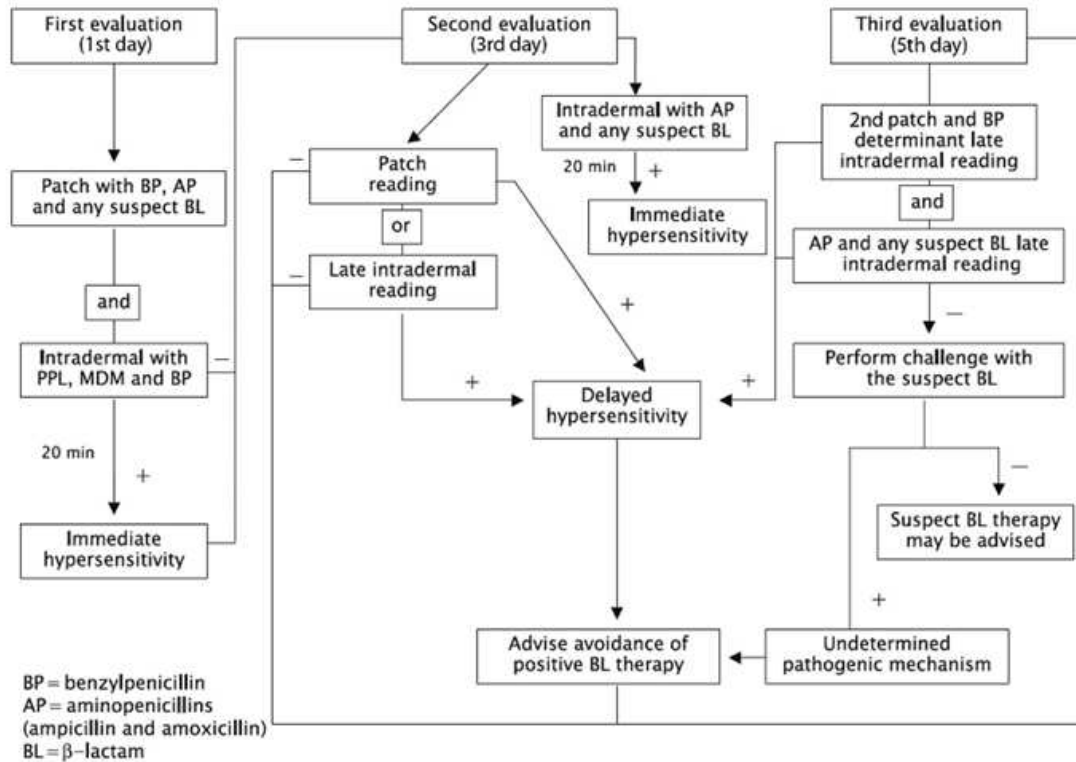
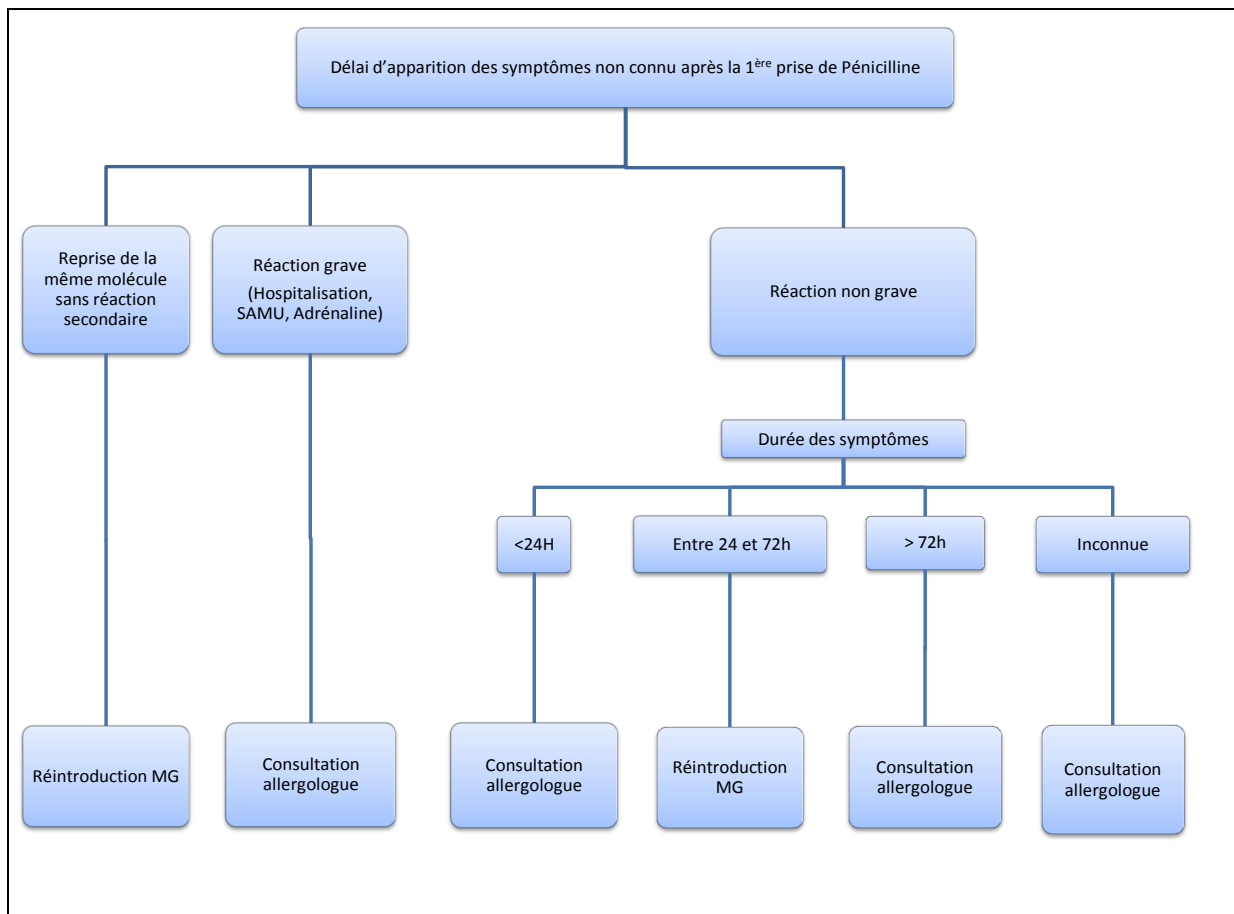
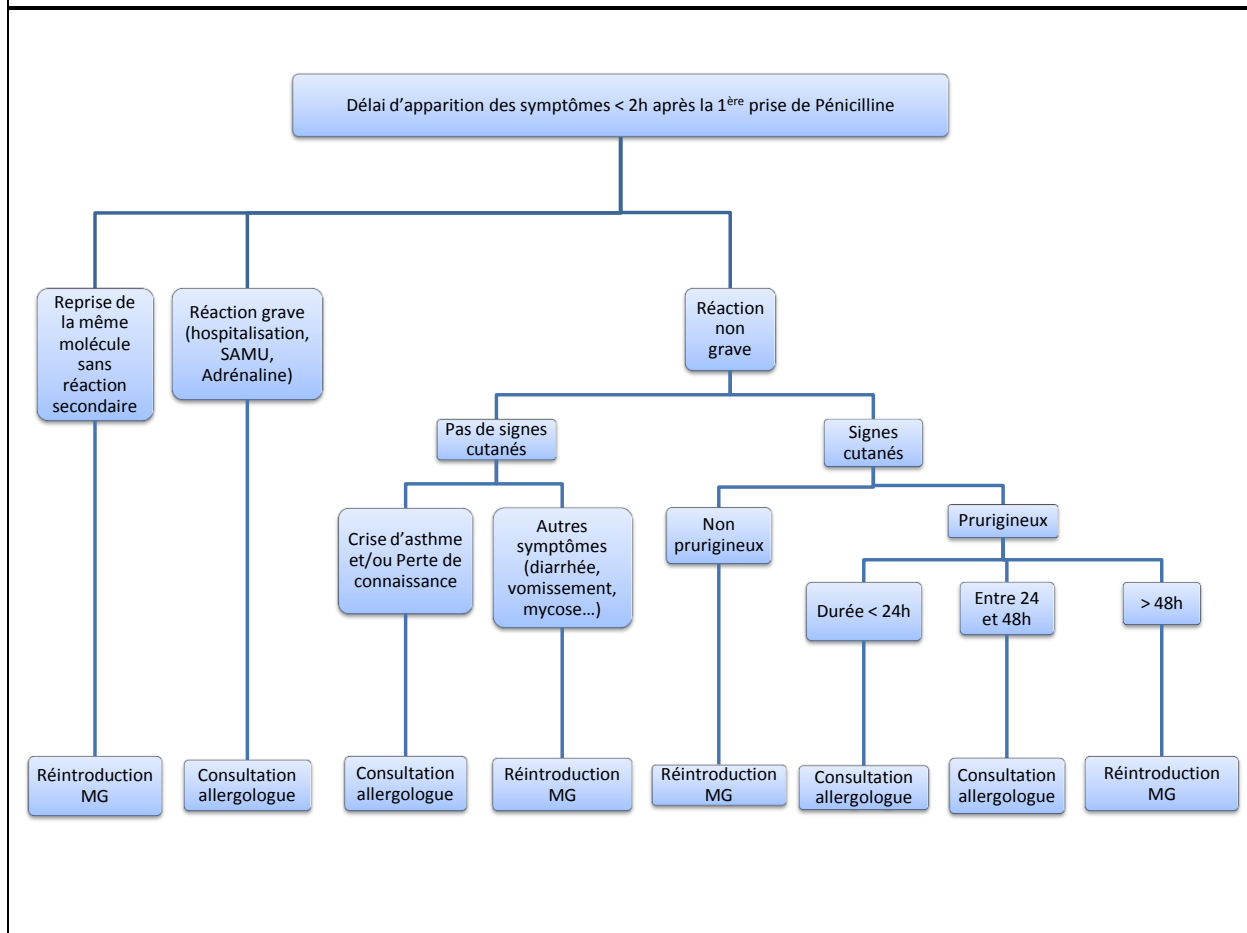
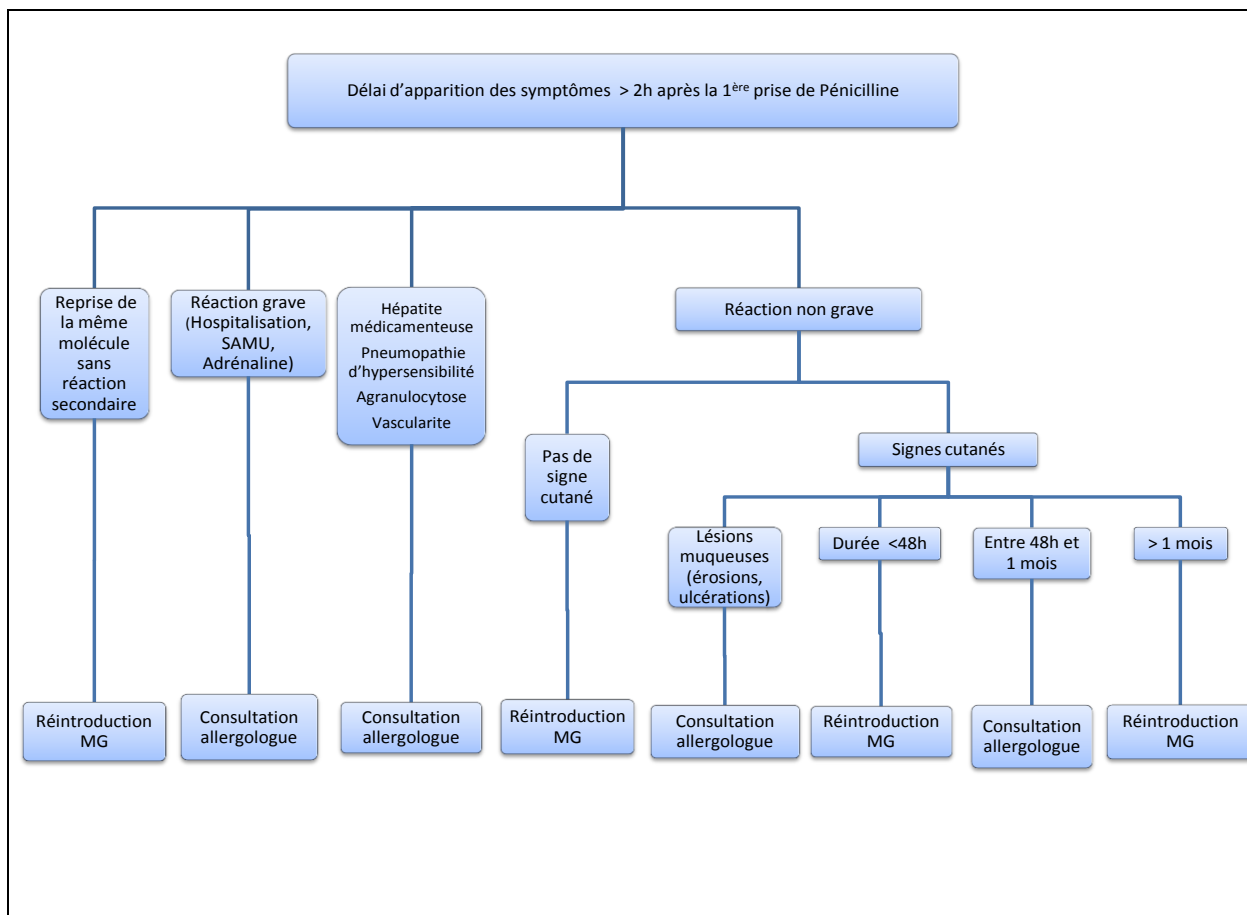


Figure 3. Algorithm for the diagnosis of nonimmediate allergic reactions to betalactams.

4. Annexe 4 : algorithmes testés





5. Annexe 5 : Tests cutanés Tenon

TESTS CUTANES AUX ANTIBIOTIQUES

Hôpital TENON
Sce Pr LEYNADIER
Centre d'Allergologie
4 rue de la Chine
75020 PARIS
Tél : 01.56.01.72.24

Validité
du test

Pratiqué le : **10/03/08**

Médecin Prescripteur Dr

Nom : **XX**

Prénom :

ATTENTION : RESULTATS A INTERPRETER PAR UN MEDECIN

(en mm)	PRICK-TESTS		INTRADERMO - REACTIONS	
	Papule	Erythème	Papule	Erythème
AMOXICILLINE				
Amoxicilline 0,2 mg/ml				
Amoxicilline 2 mg/ml				
Amoxicilline 20 mg/ml				
Amoxicilline 200 mg/ml				
AMPICILLINE				
Ampicilline 0,2 mg/ml				
Ampicilline 2 mg/ml				
Ampicilline 20 mg/ml				
Ampicilline 200 mg/ml				
CEFUROXIME				
Cefuroxime 0,25 mg/ml				
Cefuroxime 2,5 mg/ml				
Cefuroxime 25 mg/ml				
Cefuroxime 250 mg/ml				
TEMOIN POSITIF				
TEMOIN NEGATIF				
AUTRES				