UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

UFR de SANTÉ

Année 2020

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 21 Octobre 2020

par

M OUATTARA Thahir

Né le 22/04/1985 à Mont Saint Aignan

TITRE DE LA THÈSE :

Les réactions cutanées bénignes chez l'enfant suite à la prise d'Amoxicilline sont-elles allergiques ? Prise en charge allergologique dans le service de pédiatrie à l'hôpital de Flers

Président : Monsieur le Professeur BROUARD Jacques

Membres : Monsieur le Docteur KOZISEK Stanislas, Directeur de thèse

Monsieur le Docteur PITHON Anni

Monsieur le Docteur SAINMONT Nicolas

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR DE SANTE – FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2019/2020

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d'adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation

M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie viscérale et digestive
M.	**MAHE Marc-André**	Cancérologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
Mme	**RAT Anne-Christine**	Rhumatologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile
M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Eric**	Médecine d'urgence
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	**DE LA SAYETTE Vincent**	Neurologie
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie
M.	**GUILLAUME Cyril**	Médecine palliative
M.	**LE BAS François**	Médecine Générale
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

PROFESSEURS EMERITES

M.	**HURAULT de LIGNY Bruno**	Néphrologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LEPORRIER Michel**	Hématologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR DE SANTE – FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2019/2020

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
M.	**HITIER Martin**	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**JUSTET Aurélien**	Pneumologie
Mme	**KRIEGER Sophie**	Pharmacie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	Médecine générale
M.	**COUETTE Pierre-André**	Médecine générale
Mme	**DE JAEGHER Sophie**	Médecine générale
M.	**PITHON Anni**	Médecine générale
M.	**SAINMONT Nicolas**	Médecine générale
Mme	**SCHONBRODT Laure**	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique

Remerciements

J’adresse mes remerciements à mes formateurs.

D’abord ma famille, mon père, ma mère, qui m’ont toujours poussé à apprendre.

Mes instituteurs et professeurs qui m’ont donné le goût de l’école.

Mes maîtres à la faculté de Rouen, la faculté de Caen, qui nous ont transmis leurs passions pour l’humain dans toutes ses dimensions.

Mes maîtres, médecins généralistes qui sont mes modèles, chacun pour leurs qualités humaines et professionnelles.

Aux secrétaires médicales à qui je fais un clin d’œil.

Je remercie ma femme qui me donne tous les jours, et qui est un soutien indispensable dans ma vie.

Je remercie mes beaux-parents qui sont exceptionnels, et qui ne me poseront plus la question sur l’avancée de ma thèse désormais.

Abréviations

AAAAI : American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
Ac : Anticorps
ACAAI : American College of Allergy, Asthma and Immunology
BL : Bétalactamine
BSACI : British Society of Allergy and Clinical Immunology
DAIG : Drug Allergy Interst Group
DRESS : Drug induced reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBV : Epstein–Barr virus
ENDA : European Network on Drug Allergy
HHV : Human Herpes Virus
HSI : Hypersensibilité Immédiate
HSR : Hypersensibilité retardée
ICON : International CONsensus
IE : Imputabilité extrinsèque
Ig : Immunoglobuline
II : Imputabilité intrinsèque
IL: Interleukine
INESSS: Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
MDM : Minor Determinant Mixture
NET : Nécroépidermolyse toxique
PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
PN : Polynucléaire
PBP : Penicilin Binding Proteins
PPL : penicilloyl-polylysine
PT : Prick-test
RMP: Rash Maculo papuleux
SSJ : Stevens-Johnson syndrome
SSLD : Serum Sickness-Like Disease
TC: Tests cutanés
TNF: Tumor Necrosis Factor
TPM : Test de Provocation Médicamenteux
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité

GLOSSAIRE

Bénignité : Qualifie une maladie qui évolue de façon simple et sans conséquence grave

Immunoglobuline : famille de protéines membranaires ou solubles participant à l'immunité

Cytokines : petites molécules synthétisées par les cellules du système immunitaire jouant le rôle de signaux permettant aux cellules d'agir à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Interleukines : groupe de protéines sécrétées par les cellules de l'immunité. Il en existe une vingtaine, sécrétées notamment par les macrophages et les lymphocytes T. Elles stimulent la prolifération, la différenciation, des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire

Anticorps : protéine du système immunitaire, sécrétée par les plasmocytes, pour détecter et neutraliser spécifiquement les agents pathogènes. Il s'agit d'une immunoglobuline

Erythème : lésion dermatologique courante, rougeur congestive de la peau, diffuse ou localisée, s'effaçant à la vitropression

Papule : lésion dermatologique pleine, légèrement saillante

Macule : lésion dermatologique visible mais non palpable, sous forme de tache de couleur et de taille variable

Pustule : lésion dermatologique inflammatoire caractérisée par un soulèvement épidermique contenant du pus

Imputabilité intrinsèque : recherche une relation de causalité sur des critères chronologiques et sémiologiques

Imputabilité extrinsèque : recherche de relation de causalité par présence de cas similaire dans la littérature

Valeur prédictive positive : probabilité que le patient, dont le test est positif, soit effectivement malade

Valeur prédictive négative : probabilité que le patient, dont le test est négatif, ne soit pas malade.

Sensibilité : probabilité qu'un test soit positif sachant que la personne est malade.

Spécificité : probabilité qu'un test soit négatif sachant que la personne n'est pas malade.

INDEX Tableaux et figures

Figure 1. Les pénicillines……p3

Figure 2. Noyau bétalactamine……..…..p3

Figure 3. Noyau acide amino-6-pénicillamique……p4

Figure 4. Principales voies de formation in vivo des produits de dégradation de la pénicilline…….……..…. p5

Figure 5. Amoxicilline……..……p5

Figure 6. Pénicilline G, V, et M……..……p6

Figure 7. Acide 7-aminocéphalosporanique……..……..…p7

Figure 8. Céphalosporine de 1è, 2è et 3è génération……..……p7

Figure 9. Aztreonam……..……..……p7

Figure 10. Carbapénem…….……..……p8

Figure 11. Classification des ADR……..…….p9

Figure 12. Classification immunologique de Gell et Coombs…….…...p10

Tableau 1. Mécanismes physiopathologiques des réactions allergique ……..….p12

Figure 13. Classification de Johansson……..…p13

Figure 14. Chronologie des réactions ‘hypersensibilité…….……..…p14

Tableau 2. Liste non exhaustive de manifestations cliniques évocatrices d’allergie…..p27

Figure 15. Signes cliniques et biologiques suggestifs de réaction sévère……p28

Figure 16. Principe du test ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay)…….p30

Tableau 3. Concentrations non irritantes des BL pour les tests cutanés……..…p32

Tableau 4. Valeur diagnostique des IDR pour la pénicilline…….…..p34

Tableau 5. Valeurs diagnostiques et prédictives des tests cutanés……..p35

Figure 17. Evaluation de la positivité des tests cutanés en fonction du temps……p37

Figure 18. Algorithme diagnostique des ADR…….……..…p38

Figure 19. Arbre décisionnel des réactions des réactions d’hypersensibilité……...p39

Figure 20. Amoxiciline…….……..…..…p40

Figure 21. Céfadroxil, Cefprozil……p40

Figure 22. Céfaclor……p41

Figure 23. Allergie croisées des bétalactamines……p41

Figure 24. Approche pratique des allergies médicamenteuses et de la désensibilisation……p42

Tableau 6. Répartition des molécules d'Amoxicilline mises en cause dans les réactions cutanées……p46

Figure 25. Répartition des molécules d'Amoxicilline mises en cause dans les réactions cutanées……p46

Tableau 7. Les réactions cutanées mises en cause……p46

Tableau 8. Délai du testing des patients après la réaction initiale……p47

Figure 26. Délai du testing des patients après la réaction initiale……p47

Tableau 9. Répartition des patients adressés en service d'allergologique en fonction du médecin adresseur……p47

Figure 27. Répartition des patients adressés en service d'allergologique en fonction du médecin adresseur……p48

Tableau 10. Délai des réactions en fonction du type de réaction……p48

Figure 28. Délai des réactions en fonction du type de réaction……p48

Tableau 11. Résultats des tests cutanés……p49

Tableau 12. Résultats des TPM……p49

Figure 29. Répartition des signes cutanés pour des patients ayant présenté une réaction avec signes généraux……p49

Sommaire

Introduction 1
Ière Partie – L'AMOXICILLINE 2
I. Les pénicillines : 2
I.A.1 Historique des pénicillines 2
I.A.2 Structure chimique 3
I.A.3 Mode d'action des pénicillines : 4
I.A.4 Les mécanismes de résistances aux pénicillines 4
I.A.5 Les réactions croisées 4
I.A.6 Cibles du mécanisme allergique : 4
I.A.7 Principaux produits de dégradation de la pénicilline 4
I.A.8. Les différentes 8 grande classe de pénicillines 5
I.B. Les céphalosporines 6
I.C Les monobactames 7
I.D Les carbapénems 8
IIè Partie - LES ALLERGIES 9
II.B. Classifications des hypersensibilités 10
II.B.1 La Classification de Gell et Coombs 10
II.B.2 La Classification de Johansson 12
II.B.3 Classification de Levine 13
II.C Hypersensibilité immédiate et non immédiate/retardée 13
IIIè Partie - L'INTERROGATOIRE 15
III.A Imputabilité intrinsèque 15
III.A.1 Critères sémiologique 15
III.A.2 Critères chronologiques 15
III.B Imputabilité extrinsèque 15
III.C Aides au diagnostic 15
IVè Partie - LES REACTIONS SUITES A LA PRISE D'AMOXICILLINE 17
IV.A.1 Les Rashs maculopapuleux 18
IV.A.2 Urticaire 19
IV.A.3 Maladie sérique et Pseudomaladie sérique /serum sickness like syndrom 20
IV.A.4 Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) 20
IV.A.5 Erythèmes pigmentés fixes (EPF) 20
IV.A.6 Erytèmes polymorphes[8] (EP) 21
IV.A.7 Vascularite 23
IV.A.8 et 9 Stevens-Johnson syndrome (SJS) 23
IV.A.10 Drug induced reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 24

IV.A.11 Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) 25
IV.B Les réactions anaphylactiques 26
IV.C Les manifestations ophtalmo, ORL, respiratoires, digestives 26
IV.D Les réactions pseudo allergiques 26
IV.E Effet indésirables connus fréquents, prévisibles 27
Vè Partie - LES DIFFERENTS TESTS DIAGNOSTIQUES 29
V.A Biologie 29
V.A.1 Les IgE spécifiques à l'amoxicilline 30
V.A.2 Autres tests biologiques 30
V.B Les biopsies cutanées 31
V.C Les Tests cutanés (TC) 31
V.C.1 Les Prick-test/scratch-tests (PT) 32
V.C.2 Les Patch-tests 33
V.C.3 Les intradermo réactions (IDR) 33
V.D les extraits allergéniques 34
V.E Les tests de réintroduction/provocation médicamenteux (TPM) 35
V.F. médicaments à rechercher avant de faire les tests 36
V.G. Difficultés diagnostiques 36
V.H Quand faudrait-il faire les tests ? 37
VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE APRES INTERROGATOIRE 38
VII. LES PATIENTS ALLERGIQUES 40
VII.A Devant une suspicion d'allergie 40
VII.B Après le diagnostic d'allergie 42
VII.C Désensibilisation 42
PRISE EN CHARGE ALLERGOLOGIQUE DE FLERS 43
MATERIEL ET METHODES 44
RESULTATS 46
A. Molécule en cause 46
B.Les réactions cutanées 46
C. Délai entre la réaction et le test 47
D. Adressé par 47
E. Délai entre la prise médicamenteuse et la réaction cutanée 48
F. Résultats 48
DISCUSSION 50
CONCLUSION 52
Bibliographie 53

Annexes 63

Introduction

La pénicilline est une classe d'antibiotique fréquemment utilisée en médecine générale, l'amoxicilline, est, parmi les pénicillines celui qui est le plus prescrit. Les réactions faisant suite à la prise d'amoxicilline sont fréquentes. Régulièrement, suite à ces manifestations, les patients se disent allergiques, sans que celle-ci ait été prouvée. Le terme « allergie » est victime d'abus de langage, des intolérances sont parfois décrites par les patients comme étant allergiques.
Ces allergies sont souvent suspectées durant l'enfance et, ces patients sont considérés comme allergiques durant toute leur vie.

Des études décrivent que 10% des patients se disent allergiques à la pénicilline. Parmi eux, moins de 10% le seraient vraiment. 1 à 10% de la population pédiatrique serait allergique aux BL[1,6–12]. Parmi les médicaments, en effet, les Béta lactamines représentent 50 à 75% des molécules suspectées[1, 2,13, 14].

Il existe différentes manifestations des phénomènes allergiques. Il en va de la réaction bénigne à la réaction mettant en jeu le pronostic vital du patient.
La majorité des réactions après prise d'amoxicilline sont bénignes, de plus, et apparaissent rarement au décours immédiat de la prise[3,7,15]. Les réactions graves, voire mortelles sont plus rares[16].

Les réactions graves après prise d'Amoxicilline sont faciles à identifier et bénéficient d'une prise en charge très codifiée, l'éviction du médicament et le diagnostic de l'allergie est indispensable. Les BL sont initialement contre-indiquées dans leur ensemble car il y a un risque élevé de réactions croisées.

Lorsque la manifestation est bénigne, par mesure de précaution, et parce qu'il peut s'agir d'une authentique réaction allergique[17] les médecins ont tendance à avoir une prise en charge similaire. Ils ne prescrivent pas l'antibiotique en cause mais parmi un choix restreint d'antibiotiques qui pourront être moins spécifiques, moins efficaces, plus chers. En plus de la molécule en cause, la classe entière des BL pourra donc également être évitée[18]. La preuve de l'allergie, immunologique, est rarement apportée.

En effet, parmi les réactions qui font suite à la prise d'amoxicilline, de nombreuses réactions ne relèvent pas de phénomènes immuno-allergiques[9], l'existence d'alternatives thérapeutiques, la méconnaissance des tests allergologiques, la méfiance en ces tests, les délais de consultations ne poussent pas les médecins à bilanter ces réactions[19].

Ceci se traduira par une perte de chance, à la fois pour le patient, et pour la société, de par les coûts des traitements alternatifs et l'augmentation des résistances de l'écologie bactérienne[20].

Le diagnostic des allergies se déroule classiquement en 3 phases : interrogatoire, tests cutanés et possiblement test de provocation-réintroduction. Un diagnostic établit positif, justifie la délivrance d'une une carte d'identité de l'allergique délivrée par leur médecin allergologue qui précise le ou les médicaments en cause.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer, parmi les enfants qui bénéficient d'un test de réintroduction à l'amoxicilline suite à une réaction cutané bénigne, la proportion d'entre eux présentant une vraie allergie, ceci à l'hôpital de Flers.
Les objectifs secondaires sont :
-décrire ce que la littérature décrit sur la prise en charge du diagnostic allergologique des réactions bénignes suite à la prise d'amoxicilline
-d'identifier le praticien ayant adressé les patients en allergologie

Ière Partie – L'AMOXICILLINE

L'Amoxicilline appartient à la classe des Pénicillines, qui sont elles-mêmes une sous-famille du groupe des Bétalactamines.

I. Les pénicillines :

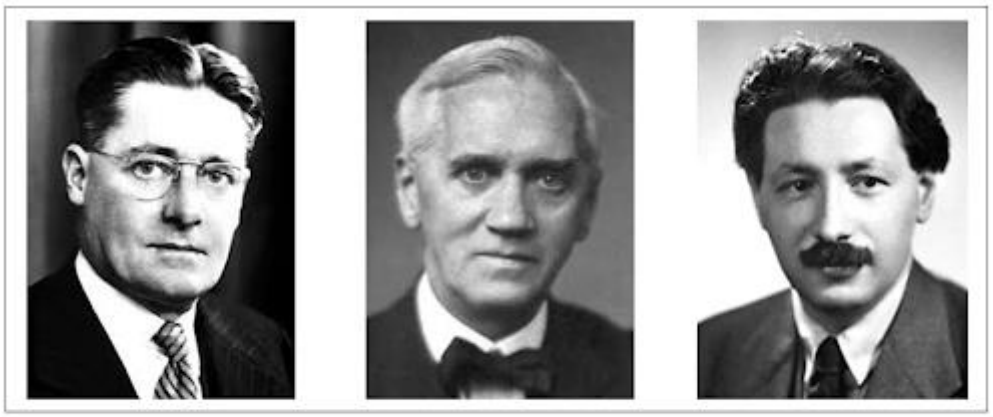
I.A.1 Historique des pénicillines :

Les guérisseurs ont depuis des siècles utilisé des plantes et moisissures à visée curatives.
Ernest Duchesnes (1874-1913) est un biologiste français qui découvrit l'effet antibactérien de certaines moisissures. Il étudia en particulier la moisissure Penicillium glaucum. Il démontra son activité sur Escherichia Coli.



Ernset Duchesnes – Biloiogie Seite

Les propriétés antibiotiques des moisissures du groupe Penicillium ont été précisées en 1928 par Alexander Fleming, sur des colonies de staphylocoques.
Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain isolent la molécule en 1940.



Science India

Dans les années 1940, elle a commencé à être exploitée à usage du soin humain.

Depuis, d'autres substances actives ont été découvertes, conduisant à une grande famille de pénicillines. Certaines sont effectivement produites par des *Penicillium*, d'autres sont synthétisées industriellement.

I.A.2 Structure chimique :

Les bétalactamines sont une classe d'antibiotiques comprenant :
-les pénicillines
-les céphèmes (céphalosporines)
-les monobactames
-les carbapénèmes
-les oxapénams : inhibiteurs des bétalactamases.

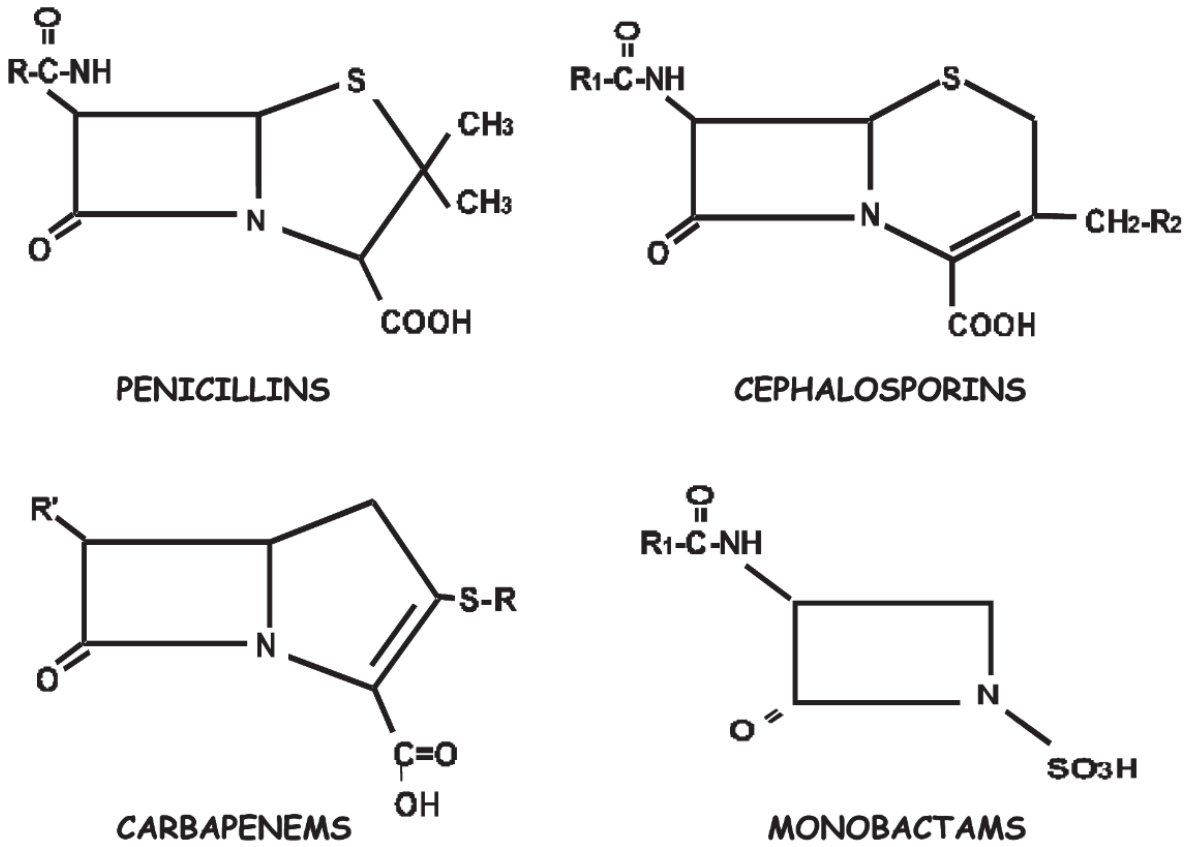


Figure 1. Les pénicillines -Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics

Ces molécules ont en commun un noyau Béta-lactame dans leur structure chimique.
Les bétlactamines sont constituées de 2 cycles : un noyau bétalactame et un autre, sauf le monobactam qui ne contient qu'un cycle. Ce noyau bétalactame est un cycle à 3 atomes de carbone et un atome d'azote.

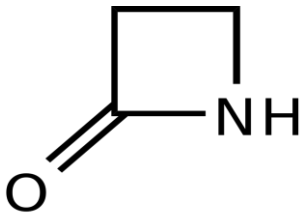


Figure 2. Noyau bétalactame - Wikipédia

Les pénicillines dérivent du noyau bétalactame associé à un noyau thiazolidine. Ces 2 noyaux combinés constituent l'acide 6-aminopénicillamique (6-APA). À cette molécule sera associée au niveau de sa fonction amide un groupement R (chaîne latérale). C'est cette chaine latérale qui variera selon les différentes pénicillines.

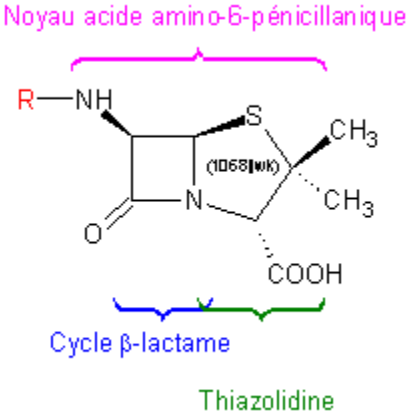


Figure 3. Noyau acide amino-6-pénicillamique – penicillinalex-flemming

I.A.3 Mode d'action des pénicillines :

Les pénicillines provoquent une lyse de la paroi cellulaire bactérienne, en inhibant l'action de la Penicilin Binding Proteins (PBP). Les PBP sont des protéines enzymatiques bactériennes essentielles à la formation de la paroi bactérienne. Les pénicillines se fixent sur ces PBP et inhibent leur action enzymatique, provoquant leur instabilité et destruction.

I.A.4 Les mécanismes de résistances aux pénicillines :

-Enzymatique : par hydrolyse du noyau BL grâce à une enzyme, la béta-lactamase. L'acide clavulanique est un inhibiteur des béta-lactamase.
-Modification de la PBP.
-Diminution de la perméabilité membranaire

I.A.5 Les réactions croisées :

Il s'agit d'une réaction à une molécule donnée alors que le patient est sensibilisé à une autre molécule de structure chimique proche.
On remarquera la ressemblance entre certains groupes de BL, notamment entre les pénicillines avec les Céphalosporines de 1è génération.
Les allergies croisées avec les céphalosporines sont peu fréquentes (0,5 à 15 %).

I.A.6 Cibles du mécanisme allergique :

- le cycle bétalactame : allergie contre toutes les classes de pénicilline.
- le cycle associé : pouvant donner des allergies a des BL proches, souvent de la même classe
- la chaine latérale : monosensibilisation

I.A.7 Principaux produits de dégradation de la pénicilline :

-le déterminant majeur : le penicilloyl-polylysine (PPL)
Il est constitué par ouverture du cycle betalactame auquel s'associe des protéines, formant ainsi le benzyl-pénicilloïl. Associé avec le composé polylysine, il forme le PPL.
C'est le produit de dégradation de 95% des pénicillines.
-les déterminants mineurs : pénicillamine, acide pénaldique, acide pénicillénique, acide pénicillanique, etc...

Il est constitué par ouverture du cycle associé, le cycle thiazolidique pour les pénicillines, qui se fixera à d'autres protéines
Produits de dégradation moins fréquents, plus labiles. En pratique, seront testés un mélange de déterminants mineurs : minor determinant mixture (MDM).

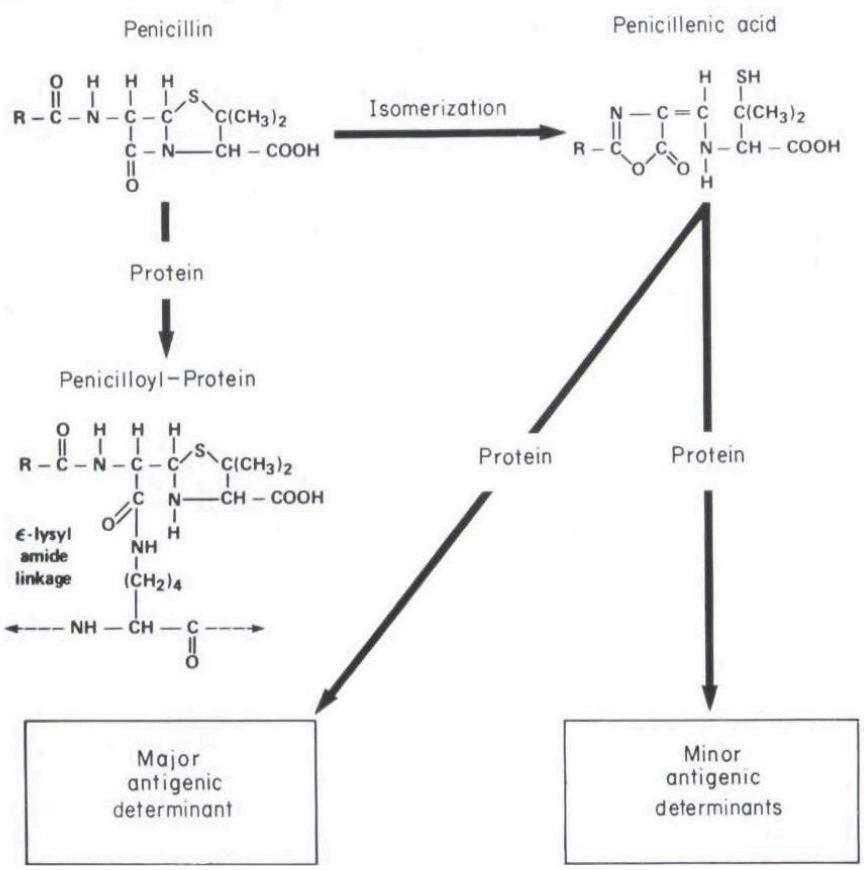


Figure 4. Principales voies de formation in vivo des produits de dégradation de la pénicillin – American Society of Microbiology

I.A.8. Les différentes 8 grande classe de pénicillines

La Pénicilline A: amoxicilline, ampicilline, pivmecillinam

Elles sont hémi-synthétiques, leur spectre est dirigé vers les BGN.

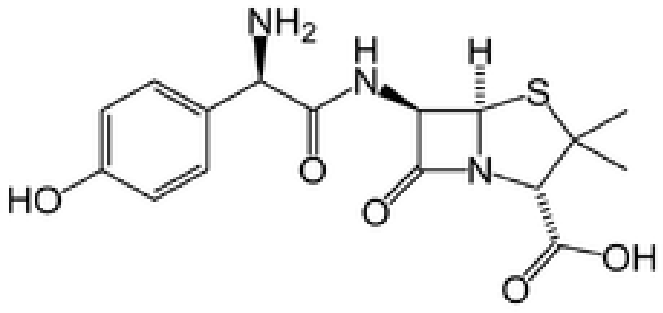
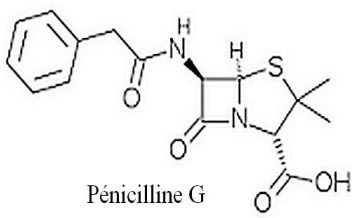
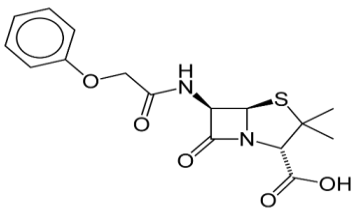


Figure 5. Amoxicililne

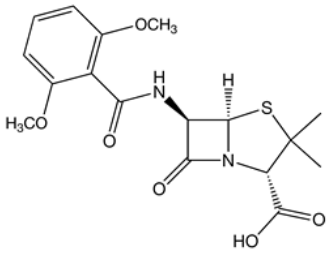
Les pénicillines A ont un spectre élargis à certaine entérobactéries (entérocoques, certains BGN, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Escherichia Coli, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis) ; 40 % des Escherichia Coli et 20 % des haemophilus influenzae y sont résistants. Elles sont plus efficaces sur le streptocoque, listeria monocytogenes, bartonelle spp.

Leur association avec l'acide clavulanique élargit le spectre aux souches bactériennes productrices de pénicillinase comme les haemophilus influenzae, E. Coli et certains staphylocoques méti-S.





Pénicilline V



Penicilline M

Figure 6. Pénicilline G, V M

La pénicilline G et V

La pénicilline G est la première à avoir été commercialisée. Administrée en intra-veineux ou intra-musculaire, la V en per os. Usage peu fréquent (syphilis). La pénicilline V(oracilline) est la forme per os.

Son spectre et commun à toutes les pénicillines :

-CG+ : streptocoques, pneumocoques, entérocoques
-CG- : gonocoques, méningocoques
-BG+ : listéria
-spirochètes : borrélia, leptospira, treponema
-anaérobies : actinomyces, clostridium dificile et perfringens
-aérobies : corynebactéries, pasteurellose, neisseriacae…

La pénicilline M : meticilline, oxacilline, cloxacilline

Des bactéries (comme le staphylocoque aureus) possèdent une penicillinase, cet enzyme détruit les pénicillines.

La pénicilline M résiste à cette pénicillinase, elle est active sur le staphylocoque méti-S.

Il est apparu des staphylocoques résistants à la méticilline, qui résistent donc à toutes les pénicillines.

La méticilline est rarement utilisée en dehors de tests de sensibilité, l'oxacilline et la cloxacilline (demi-vie courte, irritante pour les veines) sont peu utilisées en France.

Autres pénicillines :

-Pénicillines antipyocyaniques : carboxypénicillines : TICARCILLINE +- Ac clavulanique ; Témocilline
-Uréidopénicillines dérivé de la Pénicilline G, parmi elle la pipéracilline ; associée au tazobactame, elle forme la tazocilline
-Inhibiteurs des bétalactamases : acide clavulanique, tazobactame, sulbactam

Les bactéries naturellement résistantes aux pénicillines :

Les BGN : bacteroïdes fragilis, les legionelles, les mycoplasmes, les chlamydiae,
les rickettioses, les mycobacteries, et les nocardia

I.B. Les céphalosporines :

Ils dérivent également d'un noyau béta-lactame associé à un noyau thiazidine.

Les céphalosporines ont pour structure de base l'acide 7-aminocéphalosporanique.

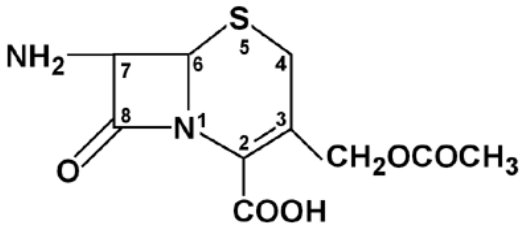
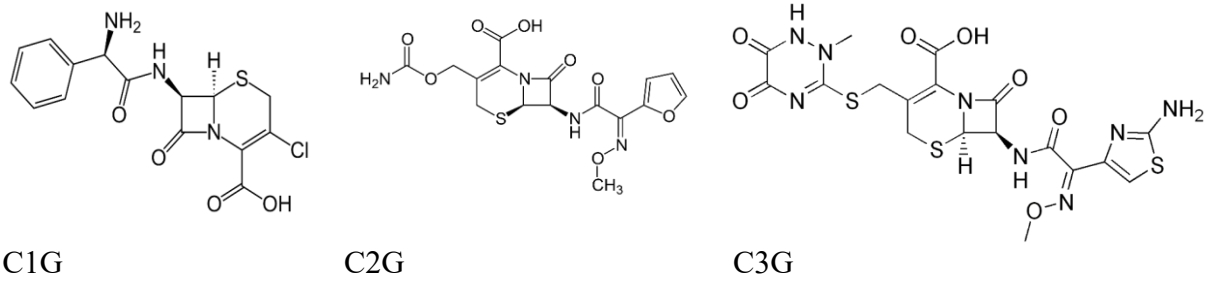


Figure 7. Acide 7-aminocéphalosporanique -http://123bio.net/cours/antibio/lactames13

Il possède une fonction carboxylique en position 2, une double liaison en position 2-3, ainsi qu'un groupement CH2OCOCH3 en position 3, un atome S en 5.
Sur la fonction amide du noyau BL se fixera également les chaînes latérales.
Ce sont des molécules de synthèse.



C1G C2G C3G

Figure 8. Céphalosporines de 1ère, 2è et 3è génération

Les premières ont été synthétisées dans les années 60 : elles ont été qualifiées de Céphalosporine de 1è génération (C1G); par rapport aux pénicillines, elles sont résistantes aux bétalactamases.
Meilleure activité que les aminopénicillines sur certaines entérobactéries, staphylocoques non méti-R et Haemophilus.

Les Céphalosporines de 2è génération (C2G), dans les années 70 (ex :cefuroxime), et encore plus les Céphalosporines de 3è génération (C3G) qui peuvent diffuser dans le LCR, créées dans les années 80, sont plus bactéricides, leur spectre est plus élargi vers les BGN et vers les anaérobies.

D'usage hospitalier : les Céphalosporines de 4è génération (C4G), les Céphalosporines de 5è génération (C5G), plus récentes ont un spectre très large réservé aux germes résistants.

I.C Les monobactames :

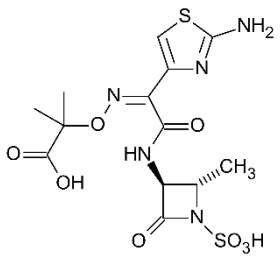


Figure 9. Aztréonam

Exemple : l'Aztréonam : il n'a pas de cycle associé à son cycle betalactame.
Absence d'allergie croisée avec les autres bétalactamines. Usage hospitalier.

I.D Les carbapénems :

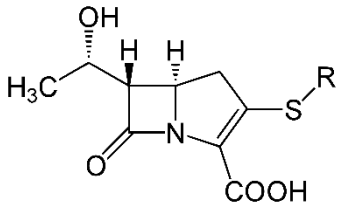


Figure 10. Carbapenem

Large spectre. Usage hospitalier.

IIè Partie - LES ALLERGIES
II.A Généralité :

Le rôle du système immunitaire est d'assurer la distinction entre le soi et le non-soi. Quand un corps étranger (organique : virus, bactérie, parasite, ou inorganique) entre dans l'organisme, le système immunitaire a pour rôle de le reconnaître et le détruire.
L'allergie est une réaction spécifique immunologique anormalement forte de l'organisme vis-à-vis d'un antigène, elle met en jeu une réponse principalement humorale ou cellulaire.
L'hypersensibilité est synonyme.

Il existe des réactions entre le soi le non-soi non immunologiques, donc non allergiques.

Les allergies immédiates sont les plus étudiées, de part la gravité de ses symptômes, et le fait que la probabilité d'une allergie dans ce cas soit vraie. On remarquera la place centrale de ces allergies dans les classifications.

Les anglo-saxons parlent classiquement des Adverse Drug Réactions (ADR) ou Drug Hypersensitivity Reaction (DHR), qui regroupent les réactions prévisibles, en lien avec les propriétés intrinsèques d'un médicament, comme les effets toxiques, mais aussi les réactions non obligatoirement liées à la dose administrée, dues à des réactions possiblement allergiques. Une revue de la littérature sur des hôpitaux européens retrouvent que 0.4 à 10.3% des hospitalisations des enfants étaient dues à des ADR[22].

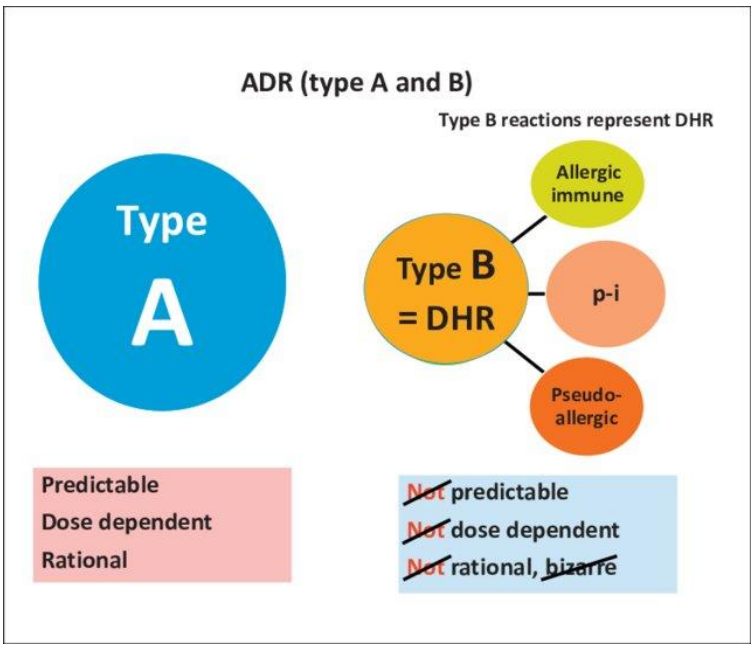


Figure 11. Classification des ADR - The p-i concept: Pharmacological interaction od drugs with immune receptors Werner J. Pichler

II.B. Classifications des hypersensibilités :

II.B.1 La Classification de Gell et Coombs :

La plus ancienne :

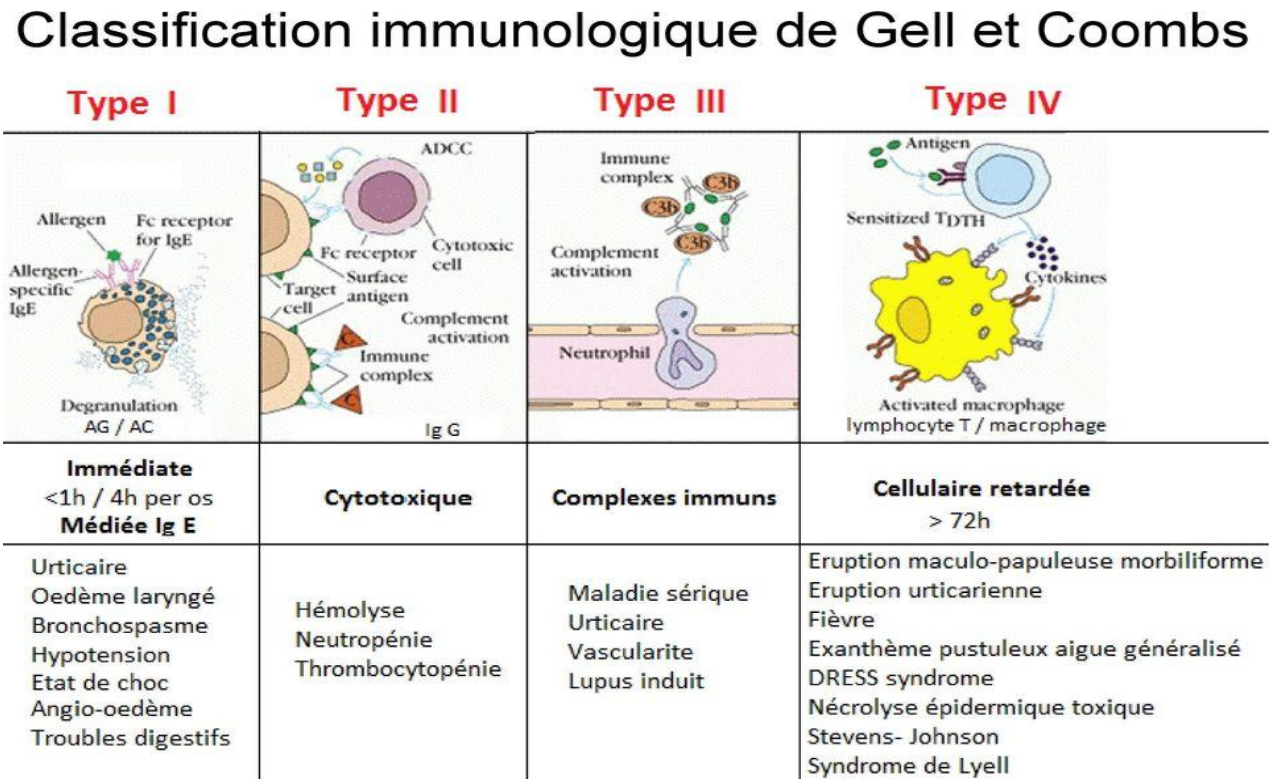


Figure 12. Classification immunologique de Gell et Coombs

Hypersensibilité de Type 1, Hypersensibilité Immédiate (HSI) :

Elle est rapide, moins d'1 heure, et médiée par les IgE :

-phase de sensibilisation : le plus souvent asymptomatique

Présentation d'un allergène aux cellules LTCD4 (Th2), ce qui va provoquer la différenciation des lymphocytes B naïfs en plasmocytes producteurs d'IgE spécifiques.

Les plasmocytes bénéficieront d'une prolifération clonale, ils produiront des IgE spécifiques qui se lieront aux mastocytes et autres cellules de l'inflammation (PNE, cellules de Langerhans, macrophages etc...). Elle produit donc des IgE spécifiques.

-phase allergique : lors d'un nouveau contact avec l'allergène :

Entre l'allergène et les IgE spécifiques présentes à la surface des mastocytes. Provoquant la libération en quelques minutes de médiateurs vasoactifs (libérations d'histamine) et pro-inflammatoires (synthèse de prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes et cytokines TNF-alpha) et le recrutement de cellules de l'inflammation (PNE, PNN, macrophages, cellules dendritiques).

Les cellules de l'inflammations sont également sensibilisées, c'est-à-dire porteuses d'IgE spécifiques et susceptibles d'être activées par les allergènes, elles produiront des cytokines pro-inflammatoire de type Th2 (IL 1, IL 8, TNF, GMcSF, Rantes etc..).

Ces cytokines [23–25] ont donc un rôle essentiel dans le recrutement, la prolifération et la différenciation des cellules effectrices.

Ceci provoquera la réaction inflammatoire :

-phase précoce, rapide : phénomènes vasculaires : une vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, érythème, exsudation, œdème et phénomène musculaire avec une contraction des fibres musculaires lisses. Ce phénomène est provoqué par les médiateurs mastocytaires principalement.

-phase retardée, lente et plus tardive : réaction inflammatoire lente à régresser. La dégranulation mastocytaire permet la libération de cytokines qui concourent à libèrent des médiateurs pro-inflammatoire et l'activation des cellules de l'inflammation qui deviennent elles-mêmes des cellules reconnaissant les antigènes, pérennisent la réaction inflammatoire et est responsable de la phase tardive.
On a donc 2 phases initiées par les mastocytes (qui sont donc des cellules starters), conduisant à la libération de cytokines pro-inflammatoires de type Th2, produisant une réaction inflammatoire rapide pouvant durer dans le temps.
La réaction inflammatoire pourra provoquer des situations cliniques diverses, responsable d'urticaire, angio-oedème, hypotension, bronchospasme et choc anaphylactique.

Les corticoïdes, AINS ont une activité anti-cytokine, ce sont donc des molécules anti-inflammatoires.

Hypersensibilité de Type 4, Hypersensibilité Retardée (HSR) : >24-48h
C'est une hypersensibilité à médiation cellulaire.
Il nécessite également une phase de sensibilisation. Présentation de l'allergène aux LTCD4 dans le tissu lymphatique, via les macrophages, cellules dentritiques, qui produiront des LTCD4 mémoires. Puis, au 2è contact, ces LTCD4 mémoires s'activeront et sécréteront des cytokines (interféron gamma, IL4, IL5), activant et stimulant les cellules de l'inflammation (macrophages, PNE, LTCD8+, NK ; PNN).
Ce qui va provoquer un infiltrat de cellules mononucléées, œdème, dépôt de fibrine, augmentation de la perméabilité vasculaire.
On remarquera l'absence d'immunoglobulines.
Ce type d'hypersensibilité est mis en cause dans les éruptions maculo-papuleuses, urticaires, eczémas de contact, photosensibilisation, et éruptions cutanées plus sévères comme DRESS syndrome, PEAG, toxidermies bulleuses, syndrome de Stevens-johnsons et Lyell, NET.

Il existe une classification plus détaillée des HSR[26] :
-a : médiée par LTh1
cellules effectrices : macrophages, C de Langerhans, C dendritiques
Ex : eczémas, EPF, IDR tuberculine, rejet de greffe, psoriasis
-b : médiées par les LTh1 et 2 produisant des IL-4,5
Cellules effectrices : PNE
Ex : RMP et bulleux, asthme, rhinite allergique, dermatite atopique
-c : médiées par les LTh1 produisant de l'interféron gamma
cellules effectrices : LTCD8 cytotoxiques, qui produisent du TNF, détruisant les C cibles
ex : NET, DRESS, RMP bulleux et pustuleux, rejet de greffe, diabète type 1, vitiligo, pelade
-d : médiées par les LT produisant IL8, 17, GM-SCF
cellules effectrices : PNN
Ex : PEAG, PR, Crohn, SEP

Les HSR seraient assez spécifiques des déterminants antigéniques des chaînes latérales.

Hypersensibilité de Types 2 et 3 : réaction retardée, >72h : chez un individu sensibilisé
plus rares, font intervenir le complément
-type 2 : Les anticorps libres IgM et IgG dans le sérum reconnaissent des antigènes membranaires. La reconnaissance des anticorps active le complément qui aboutit à la dégradation de la membrane, pouvant aller jusqu'à la lyse cellulaire

-type 3 : médié par des complexes immuns reconnaissant les parois des vaisseaux et déclenchant une réaction inflammatoire.

Responsables de cytopénies, anémies hémolytiques, maladies sériques, glomérulonéphrites, urticaires, purpura, fièvres prolongées, vascularites.

Type	Type of immune response	Pathophysiology	Clinical symptoms	Typical chronology of the reaction
I	IgE	Mast cell and basophil degranulation	Anaphylactic shock, Angio-oedema, Urticaria, Bronchospasm	Within 1 to 6 hours after the last intake of the drug
II	IgG and complement	IgG and complement-dependent cytotoxicity	Cytopenia	5-15 days after the start of the eliciting drug
III	IgM or IgG and complement or FcR	Deposition of immune complexes	Serum sickness, Urticaria, Vasculitis	7-8 days for serum sickness/urticaria 7-21 days after the start of the eliciting drug for vasculitis
IVa	Th1 (IFNγ)	Monocytic inflammation	Eczema	1-21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Th2 (IL-4 and IL-5)	Eosinophilic inflammation	Maculo-papular exanthema, DRESS	1 to several days after the start of the eliciting drug for MPE 2-6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Cytotoxic T cells (perforin, granzyme B, FasL)	Keratinocyte death mediated by CD4 or CD8	Maculo-papular exanthema, SJS / TEN, pustular exanthema	1-2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4-28 days after the start of the eliciting drug for SJS / TEN
IVd	T cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophilic inflammation	Acute generalized exanthematous pustulosis	Typically 1-2 days after the start of the eliciting drug *(but could be longer)*

Tableau 1. mécanismes physiopathologiques des réactions allergiques -International Consensus on drug allergy

Pour les HS à la pénicilline : les 4 types d'HS existent. Mais le plus souvent :
-pour les réactions immédiates ou très précoces (qqs heures après la prise médicamenteuse) : il s'agira le plus souvent d'HS IgE médiée, ou alors de réactions non allergiques[9,27]
-pour les réactions non immédiates : il s'agira le plus souvent d'HS à médiation cellulaire lymphocytaire T[14]

II.B.2 La Classification de Johansson :

Classification de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology[27,28]
Elle est ciblée sur les allergies les plus fréquentes, les allergies IgE médiée :
-atopique quand elle est à tendance familiale, et personnelle à produire des IgE en réponse à la présence de faible dose d'allergène. Elle va provoquer des symptômes typiques : asthme, rhinoconjonctivite, eczéma, anaphylaxie.
-non atopique lorsque les IgE sont produites en réponse de piqure d'insecte ou lors de prises médicamenteuses.
L'hypersensibilité allergique non IgE médiée correspond aux réactions de type II à IV de la classification de Gell et Coombs.

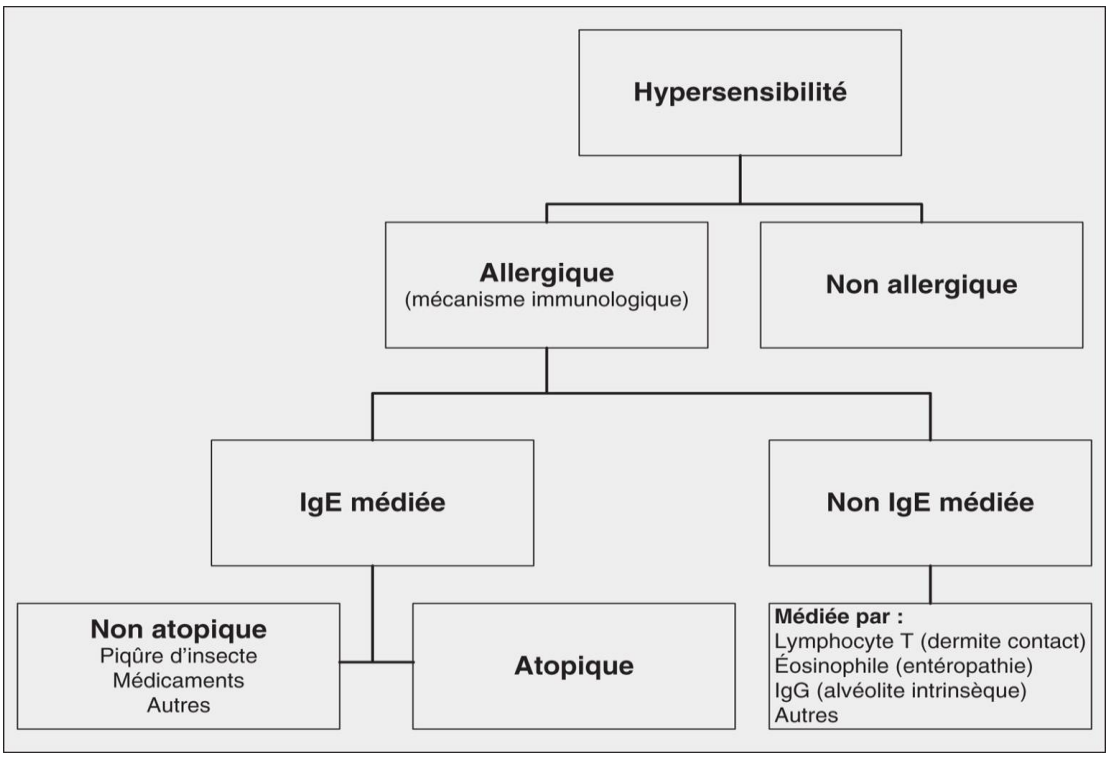


Figure 13. Classification de Johansson – A revised nomenclature for allergy

II.B.3 Classification de Levine :

Elle est basée sur le délai d'apparition de la réaction :
Réaction immédiate <1h et accélérée1-72h : IgE médiée : urticaire, angio-oedème, œdème laryngé, bronchospasme et/ou hypotension
Réaction tardive >72h : parfois IgE médiée : urticaire, rash morbilliforme
Réaction tardive sévère>72h : non IgE médiée : hémolyse, neutropénie, hépatite, vascularite, fièvre

II.C Hypersensibilité immédiate et non immédiate/retardée :

La description des hypersensibilités se fait le plus souvent en ces termes. Le délai d'1h est le plus souvent choisi pour différencier les deux.
Dans l'allergie IgE médiée, l'apparition des symptômes varie entre quelques minutes et quelques heures.
Dans l'allergie LT médiée, elle varie entre quelques heures et quelques jours.
L'apparition des signes cliniques en rapport avec l'allergie dépend des mécanismes de ladite allergie et le tableau clinique complet peut mettre qqs jours à arriver, cela peut dépendre :
-de la manifestation clinique : les lésions sont évolutives, les premiers symptômes sont incomplets et sources d'erreur
- de la rapidité de l'initiation du mécanisme allergique, dépendant de la voie d'administration, per os/IV ;
-de l'allergène : de la molécule native ou aux métabolites, pouvant nécessiter des transformations biochimiques
- de la présence de cofacteurs l'allergène est rarement pris seul, nourriture, autres substances biochimiques : paracétamol, corticoïdes...

Les réactions retardées, non immédiates, peuvent donc être des réactions IgE médiée ayant des traductions cliniques bien plus longues à ces délais de 20 minutes à 1h. Ce qui peut les faire confondre avec des mécanismes liés aux réactions retardées[9,29].

Il est donc difficile de faire une classification simple entre une allergie immédiate et retardée avec des formes limites en terme de temps.

Il a été proposé, d'un point de vue pratique, l'usage des termes[30] :
- « immédiat » pour les réactions dont l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque les range dans les réactions IgE-médiées, cliniquement urticaire, angioedème, bronchospasme, anaphylaxie présentée à moins de 6h de la prise.
- « non-immédiat » pour les RMP, urticaire retardés, vascularites et les exanthèmes plus sévère, présentés à plus de 1h de la prise, la plupart étant LT médiés, dépendant de la sécrétion de cytokines.

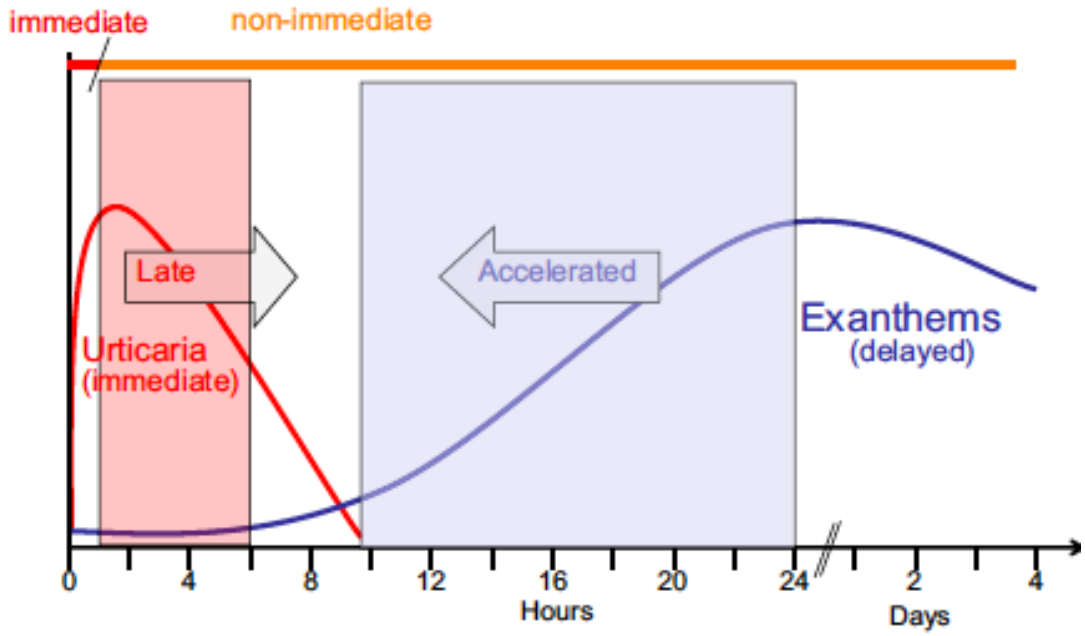


Figure 14. Chronologie des réactions d'hypersensibilité. -International Consensus on drug allergy

IIIè Partie - L'INTERROGATOIRE

Il est primordial. Il peut être aidé de photographies, apport intéressant, mais limité, de par la représentation en 2 dimensions.
On recherche des critères d'imputabilité intrinsèque ou extrinsèque.

III.A Imputabilité intrinsèque :

III.A.1 Critères sémiologique :

>clinique :
-à quel âge la réaction a-t-elle eu lieu
-diagnostic motivant la prise
-le type de réaction
-mode d'administration
>facteurs favorisants :
-sensibilisation antérieures, parfois occultes (in utéro, allaitement, alimentation, topiques), traitements chimiquement proches
-antécédents d'autres allergies
>diagnostics différentiels :
-contexte de survenue (virose)
-autres traitements associés : ceci est fréquent, notamment les antipyrétiques, antalgiques, traitements symptomatiques, parfois succession d'antibiotiques
-thérapeutiques en question, en cours et mises en place

III.A.2 Critères chronologiques :

-la chronologie des symptômes, délai vis-à-vis de la prise
-effet de l'arrêt du traitement, évolution
-durée
-effet d'une éventuelle réintroduction

III.B Imputabilité extrinsèque :

Recherche de cas publiés dans la littérature.
Participation de la pharmacovigilance.

III.C Aides au diagnostic :

Il existe des questionnaires d'aide au diagnostic :
-Le groupe européen de recherche sur les allergies médicamenteuses a élaboré un questionnaire standardisé intégrant des questions sur la clinique, les traitements en cause, les traitements curatifs instaurés, la biologie, les tests effectués : le ENDA (Annexe 1)

-Algorithme de Bégaud (1978-2017), méthode de Naranjo (1981) (Annexe2), méthode de l'OMS (1987) (Annexe 3) pour aider à déterminer l'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament.

Recommandations de sociétés savantes :
-American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) associé à the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) ont établi le guide: An Updated Practice Parameter Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter
-European Academy of Allergy Asthma and Clinical Immunology (EAACI)
-BSACI guidelines for the management of drug allergy

Les sociétés savantes ont émis un guide de consensus sur les allergies médicamenteuses : International CONsensus (ICON) on drug allergy[30], écrit par The International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAALL) en 2012 récemment créé par :
-the European Academy of Allergy and Clinical Immunology
-the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
-the American College of Allergy, Asthma and Immunology
-the World Allergy Organization

L'interrogatoire permet rarement d'avoir des informations complètes et fiables, il aura tendance à sélectionner de nombreux faux positifs[13,25,26] . La prise en charge allergologique a lieu souvent longtemps, jusqu'à plusieurs années, après la réaction initiale, les réactions cutanées sont souvent non constatées. L'interrogatoire est effectivement une étape cruciale.

On aura à l'issue de l'interrogatoire une orientation sur la suite de la démarche diagnostique. On se dirigera vers une HSI ou une HSR. Il est recommandé d'effectuer secondairement, selon le mécanisme évoqué, des tests cutanés.

IVè Partie - LES REACTIONS SUITES A LA PRISE D'AMOXICILLINE

Les allergies se manifestent sous différentes formes : cutanée, respiratoire, digestive ou généralisée. Il existe des réactions cutanées graves mettant le pronostic vital en jeu.
Les réactions cutanées bénignes après prise d'amoxicilline sont un motif régulier de recours médical. En consultation allergologique, la majorité des manifestations mises en causes sont des réactions cutanées bénignes, mais bien que bénignes, elles peuvent être d'authentiques manifestations allergiques[13,17,32,33].
La plupart du temps, le patient ne présente pas de symptomatologie durant la consultation. On doit se reposer sur l'interrogatoire ou l'existence de photos prises préalablement (même si l'examen en 2D est peu fiable).

Ces réactions sont fréquentes, et le plus souvent retardées, non immédiates[15].
Les réactions immédiates, HSI, évoqueront principalement une allergie IgE médiée[9,34].
Les réactions non immédiates, retardées, HSR, évoqueront principalement une allergie médiée de type cellulaire, LT[14].

La peau :
Organe le plus étendu chez l'être humain. Elle est l'interface connectant le soi et le non soi. Elle est constituée de différentes couches :

-Microfilm : micro-écosystème situé à la surface de l'épiderme, composé de micro-organismes symbiotiques, de leur sécrétions et de sécrétions humaines. Sa composition varie selon les individus, leur âge, leur sexe, leurs activités, l'environnement, les parties du corps. La peau d'un adulte héberge en moyenne 10^{12} bactéries de plus de 200 espèces différentes. Il participe à la barrière cutanée. Il peut être pathogène s'il y a effraction de la barrière cutanée.

-Epiderme : couche superficielle de la peau dont la surface est formée de cellules mortes, kératinisées qui desquament.
Il est formé d'un tissu épithélial stratifié, kératinisé, pavimenteux, squameux et non vascularisé.

-Derme : tissu de type conjonctif vascularisé. Il confère à la peau souplesse et élasticité. Il héberge différentes cellules du système immunitaire (lymphocytes, mastocytes, macrophages tissulaires).

-Hypoderme : tissu de type conjonctif vascularisé contenant du tissu adipeux. Il sert d'interface entre le derme et les structures mobiles situées en dessous de lui comme les muscles et les tendons.

La réaction cutanée témoigne d'une altération de la barrière entre l'environnement et le soi. Toute manifestation cutanée ne présente pas le même degré de gravité. La gravité de l'atteinte cutanée sera fonction :
-de la localisation : pronostic fonctionnel en jeu
-de l'extension : locale, régionale, générale
-de la profondeur : atteinte des différentes couches de la peau, voire des tissus profonds
-témoin d'un syndrome, possiblement avec atteinte multi viscérale
-altération fonctionnelle avec déperdition hydro-électrolytique, risque infectieux
-la capacité de réparation

Dans les contextes de suspicion d'allergie aux BL, les situations les plus à risques d'être authentiquement allergiques[1,35] sont :
-les réactions immédiates

-les réactions graves
Le risque est beaucoup plus faible dans les réactions peu préoccupantes et non immédiates.

IV.A.1 Les Rashs maculopapuleux[1–5]

Association de petites macules et papules érythémateuses non infiltratives symétriques d'extension centrifuges du tronc aux membres, épargnent généralement les paumes et plantes, généralement non prurigineuses, rarement confluentes.
Délai d'apparition : généralement à la fin de la première semaine (5-15è jours) de traitement[9], peu prurigineuses,
Délai de disparition : 5 à 10 jours sans laisser de séquelles.



Macules and erythematous papules of morbilliform appearance - Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population

Très fréquemment mises en cause (60-80%)[5,6,9,33]. Rarement immuno allergique[7,9,36].
Souvent classées, lorsqu'allergiques en réaction de type 4[33,37–39].
Histologie peu contributive car aspécifique.
La majorité des RMP de l'enfant résulte d'une interaction mal connue entre le système immunitaire/AB/virus[13,33,37].
Ils récidivent rarement.
Chez l'adulte, les RMP peuvent être la manifestation initiale d'une toxidermie.

IV.A.2 Urticaire[1,4]

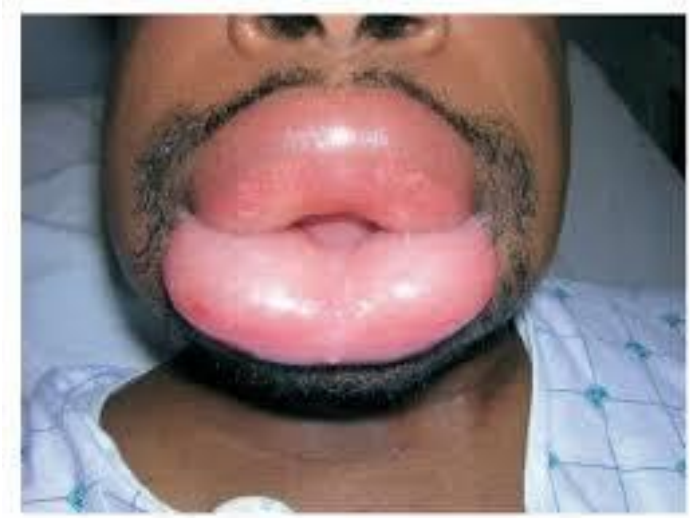
Papules ou macules rosées, délimitées, géographiques, blanchissant à la vitropression, prurigineuse, lésions souvent surélevées, pouvant être confluentes. Transitoires, résolution généralement totale sans séquelle en quelques heures.

Quand l'urticaire est plus profonde, les lésions siègent dans le derme profond et l'hypoderme. Il s'agit d'un angioedème[2] ou d'une urticaire sous-cutanée aiguë. Lorsqu'il est hémorragique ou associé à des arthralgies, il semble être d'origine plutôt infectieuse qu'allergique[40].

Les 2 types de lésions peuvent être associées.



Urticaire – planetesante.ch



Angioedème -resuval.free

Délai d'apparition : très variable, quelques heures à quelques jours

Fréquemment mis en cause[29,41]

Souvent IgE-médiée si immédiat.

20-30%[1]. Dans une étude, il est démontré la difficulté de faire la différence entre la part infectieuse et allergique dans ces cas, moins de 10% d'origine médicamenteuse, 80% d'origine virale[40,42,43].

Contre-indication des BL de la même classe avant tests allergologiques. Possibilité de prescription de BL d'une autre classe.

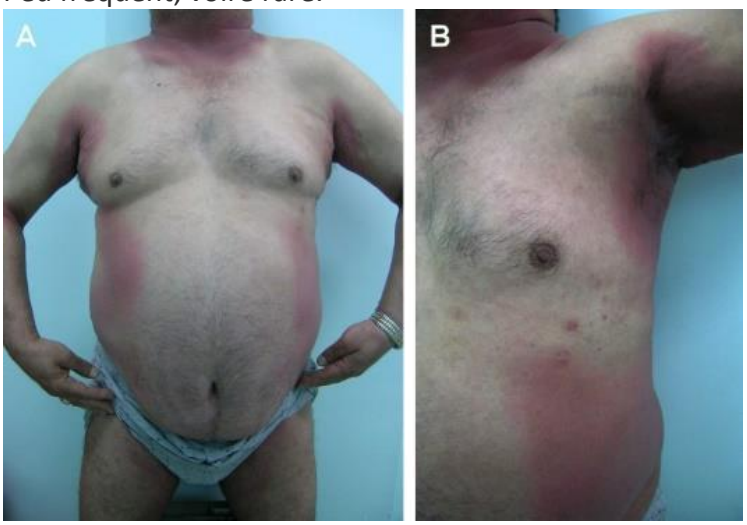
IV.A.3 Maladie sérique et Pseudomaladie sérique /serum sickness like syndrom:

Urticaire associée à des arthralgies fébriles... (Absence de lymphadénopathie, d'atteinte rénale et de complexes immuns circulant, pour la pseudo maladie sérique contrairement à la maladie sérique).
La maladie sérique est une vascularite pouvant se compliquer de multiples affections (rénale, cardiaque, articulaire, cutanée)
Délai d'apparition : quelques jours à 3 semaines du traitement
Délai de disparition : dure une dizaine de jours, et disparait sans séquelle
Médicaments souvent mis en cause : sulfamides, macrolides, BL, cefaclor.
Serait dû à une HS type 3, provoqué par des protéines pour la maladie sérique, et des substances non protéiques comme l'amoxicilline pour la pseudo-maladie sérique.

Contre-indication de la BL incriminée définitivement. Les autres BL de la même classe et les autres classes sont autorisées.

IV.A.4 Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)[44]

Décrit récemment chez l'adulte. Exanthème des plis, bien limité, maculo-papuleux, symétrique. Il existe parfois des vésicules, bulles, pustules.
Une lymphopénie modérée, cytolyse, syndrome inflammatoire.
Délai d'apparition : environ 24 h
Guérison : 1 à 7 jours. Les complications sont rares.
L'amoxicilline serait impliquée dans ¼ des cas.
Peu fréquent, voire rare.



SDRIFE - (Baboon syndrome) associated with infliximab Isil Bulur, Havva Ozge Keseroglu, Zeynep Nurhan Saracoglu, and Müzeyyen Gönül

IV.A.5 Erythèmes pigmentés fixes (EPF)

Petites plaques jusqu'à quelques cm de diamètre, rouges violacées des lèvres, visages, tronc, extrémités et organes génitaux. Pouvant évoluer vers des lésions bulleuses ou nécrotiques avec risque de surinfection.
L'érythème disparaît le plus souvent pour laisser place à des lésions arrondies et pigmentées qui peuvent persister plusieurs mois voire années, et récidiver.



Erytème pigmenté fixe – dermatologie.free

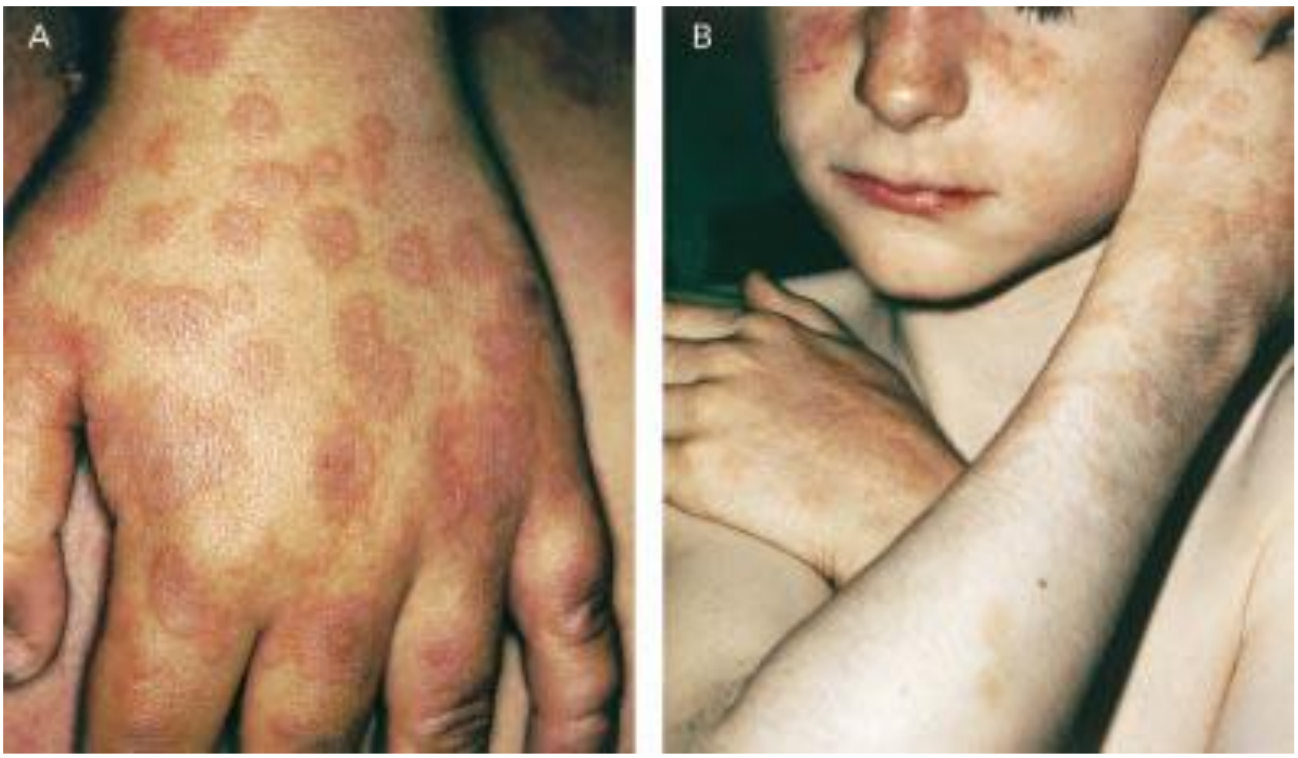


EPF bulleux - Cutaneous adverse drug reactions - B. Lebrun-Vignes, L. Valeyrie-Allanore

Délai d'apparition : quelques heures à 48h après exposition
Guérison rapide dans les 7 jours. Quasi exclusivement d'origine médicamenteuse.
22% [2]des éruptions induites par les médicaments chez l'enfant. Sous diagnostiqué[4,45].

IV.A.6 Erytèmes polymorphes[8] (EP)

Lésions en cocardes, symétriques, touchant surtout les membres supérieurs. Atteinte muqueuse très fréquente, surtout dans sa forme dite « majeur », qui peut se compliquer d'une altération de l'état général. Le SJS débute souvent sous cette forme.
Délai de disparition : Régressent en 1 à 4 semaines.



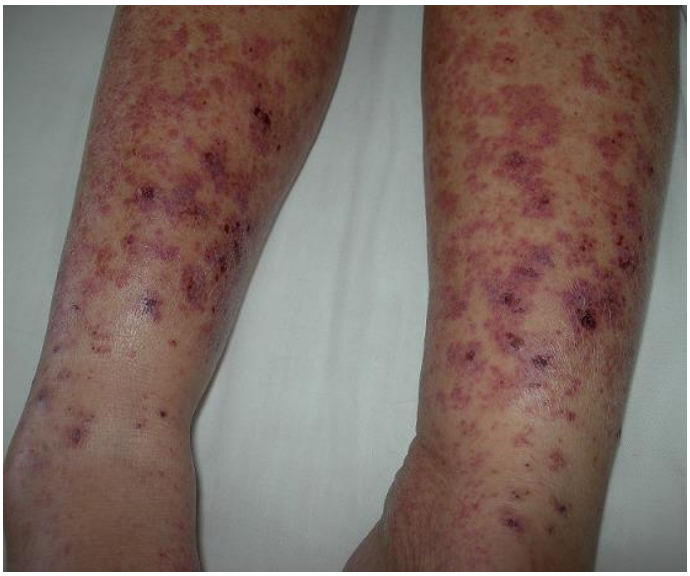
(A) Typical targets of EM associated with raised oedematous papules on hand. (B) Typical targets of EM acrally distributed in a child with labial herpes. - Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome


ScienceDirect

Surtout d'origine virale. Médicaments rarement en cause.
Bonne tolérance des TPM
Touche principalement l'adulte entre 20 et 40 ans.
Contre-indication de la BL suspectée.

IV.A.7 Vascularite

Sous forme de purpura vasculaire, caractérisé par un aspect infiltré, palpable avec une prédominance aux membres inférieurs, il peut être pétéchial, ecchymotique, nécrotique, bulleux.. Il peut être associé à des symptôme extra-cutanés (articulaire, ophtalmo, digestifs, ORL..).
Disparition en plusieurs mois
Moins de 10% d'origine médicamenteuse.



Vascularites cutanées leucocytoclasiques: à propos de 85 cas Amina Aounallah, Aicha Arouss,Najet Ghariani, Wafa Saidi

IV.A.8 et 9 Stevens-Johnson syndrome[4] (SJS)

Lésions initiales du type EP[46] associées à des signes généraux fébriles, atteinte muqueuse possible. Les lésions se généralisent, deviennent bulleuses, nécrotiques et confluentes. La peau se détache donc facilement, souvent au moindre contact, réalisant le signe de Nikolsky. Ce sont des lésions cutanéomuqueuses, présence de kératoconjonctivite. Dans le SSJ, on a une atteinte cutané corporelle <10%, dans le SSJ – Nécroépidermolyse toxique[4] >30%, il s'agit de la même maladie.



Epidermal detachment presenting as blisters and areas of denuded skin. The extension of skin detachment determines the diagnosis of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrosis- Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population

Atteinte multiviscérale possible.
Délai d'apparition : dans les 3 semaines après contact.

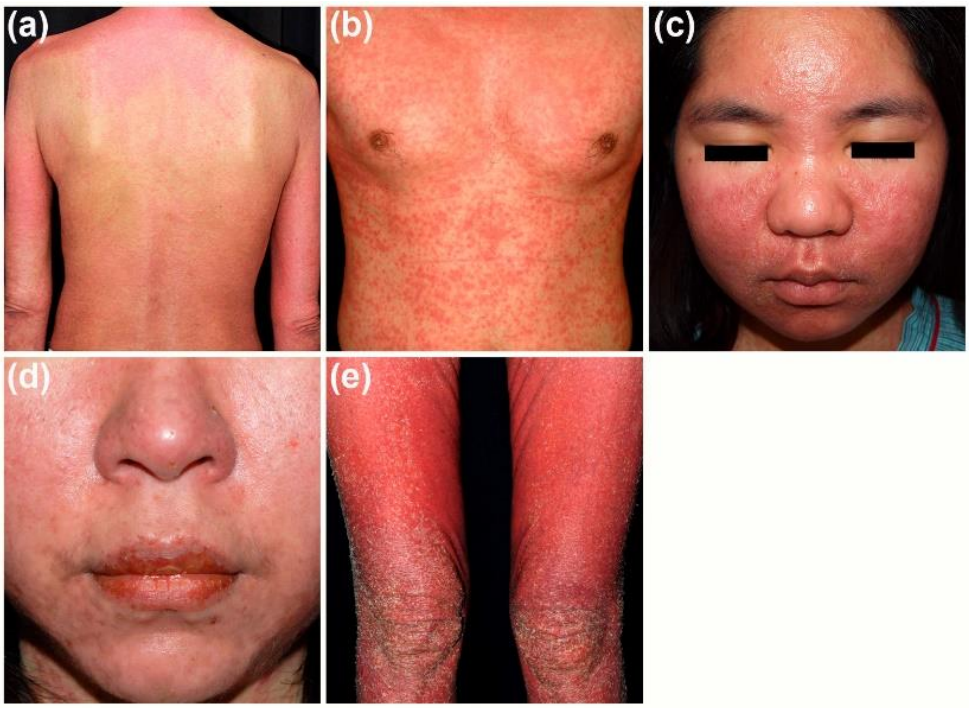
La biopsie cutanée montre un épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire).
TPM formellement contre-indiqués
Mortalité élevée 30%, liée à la déperdition hydro-électrolytique, infections, atteinte multiviscérale.
Agents infectieux dont les BL, antiépileptiques principalement inducteurs.
TPM formellement contre-indiqués.
Contre-indication de la BL suspectée.

IV.A.10 Drug induced reaction with eosinophilia and systemic symptoms[47] (DRESS)

Pharyngite, éruption cutanée, érythrodermie, œdème du visage, lymphadénopathie, fièvre, syndrome mononucléosique, hyperéosinophilie. Associé à une atteinte multiviscérale.
Une des particularités du DRESS est la poursuite de l'évolution pendant au moins 2 semaines après l'arrêt de du médicament causal. Les autres toxidermies allergiques ont tendance à régresser à son arrêt.



Generalized, violaceous maculopapular exanthem in a patient with DRESS syndrome. - Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population



Cutaneous presentations in patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. (a) Widespread purpuric papules and plaques on the trunk and limbs; (b) Infiltrative lesions on the trunk; (c) Facial edema with peri-orbital sparing; (d) Erosions on the lips; (e) Desquamation in the stage of resolution - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System by Yung-Tsu Cho,Che-Wen Yang andChia-Yu C

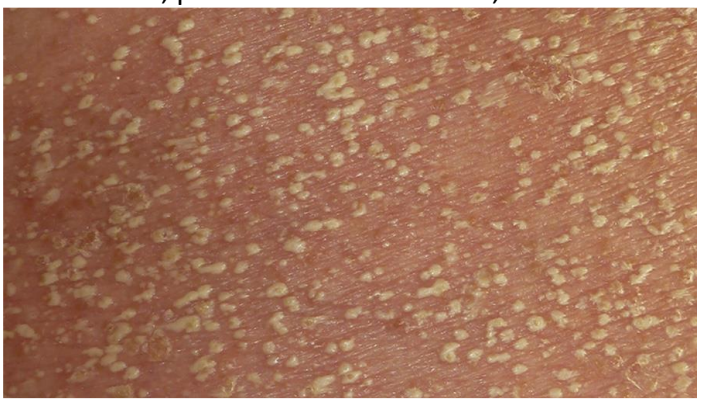
Il semblerait qu'un syndrome de défaillance multi viscérale puisse être lié à une sensibilité accrue de l'organisme a des réactivations virales[45]. Le mécanisme immunologique pas encore parfaitement connu, mais il semblerait qu'il s'agirait d'une hyper réactivation virale, du groupe Herpesvirus surtout, souvent HHV6[45,48] (la détection d'HHV6 fait partie des critères diagnostiques dans certaines classifications, mais sa virémie n'est détectable qu'initialement). Cette réactivation virale serait due à la réponse immunitaire notamment Th1 des lymphocytes T, contre le médicament causal, ceci a bien été démontré dans le cas de la sulfasalazine[49].

La plupart des patients atteints présenteraient un état immunitaire déficient : patients greffés, immunodéprimés, prise de traitements immunomodulateurs. Probablement qu'un terrain immunogénétique sous-jacent particulier est nécessaire, et explique la faible fréquence du DRESS. Les médicaments le plus souvent en cause n'ont aucune parenté : anti épileptiques (carbamazépine, phénobarbital, valproate de sodium, phénytoine), connus pour provoquer des hypogammaglobulinémies, ils induiraient également une augmentation de la réplication de HHV6 ; minocycline, disulone, salazopyrine, utilisés à visée immunologiques ; allopurinol[45,47,48,50].
L'amoxicilline[51] jouerait un rôle de booster de la réactivation virale HHV6, comme dans les syndromes mononucléosiques. Dans cette toxidermie il est démontré que le mécanisme physiopathologique du médicament. Il ne s'agit d'une allergie contre le médicament en soi.
Délai d'apparition : Entre 3 semaines et 3 mois après contact.
Mortalité : 10%.

TPM formellement contre-indiqués

IV.A.11 Pustulose exanthématique aiguë généralisée[52] (PEAG)

Pustules blanchâtres et disséminée commençant par le visage, le cou et les plis, thorax puis se généralisent, rarement palmo plantaire[53] elles se développent rapidement sur un érythème œdémateux, parfois douloureux. AEG, fièvre. Induit majoritairement par des médicaments[52].



Mildly pruritic erythema with hundreds of superimposed sterile, nonfollicular pustules, smaller than 5 mm, in a patient with AGEP. - Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population



PEAG - http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_30/site/html/4.html

Délai d'apparition : De quelques heures à 3 semaines, moins de 24h dans 50% des cas.
Délai de disparition : Guérison spontanée en quelques semaines.
Agent inducteurs principalement médicamenteux : amoxicilline[54], pristinamycine principalement.
Mortalité 5%

TPM formellement contre-indiqués.

IV.B Les réactions anaphylactiques[16]

Représenterait 10 à 15% des motifs de consultation pour suspicion d'allergie médicamenteuse, et 6 à 11% chez l'enfant selon Ponvert[55]. En Angleterre, 5.4% de décès d'enfants dus à des réactions aux médicaments[16].

Les réactions anaphylactiques sont classifiées selon leur grade :
I : signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire
II : atteinte multi-viscérale modérée : signes cutanéo-muqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique
III : atteinte multi-viscérale sévère : collapsus, troubles du rythme, bronchospasme
IV : arrêt circulatoire ou respiratoire

L'anaphylaxie est très probable en présence d'un des 3 signes après exposition à l'allergène :
-brutalité des symptômes cutanéo-muqueux + atteinte respiratoire et/ou chute tensionnelle
-apparition rapide après exposition d'au moins 2 symptômes parmi :
Atteinte cutanéo-muqueuse
Atteinte respiratoire
Hypotension
Symptômes gastro-intestinaux persistants
-hypotension après exposition à un allergène connu pour le patient. Chez l'enfant PAS<70mmHg de 1 mois à 1 an ; <70mmHg+(2 x âge) de 1 à 10 ans ; <90mmHg de 11 à 17 ans ; ou >30% de PAS

Contre-indication des BL avant tests allergologiques.

IV.C Les manifestations ophtalmo, ORL, respiratoires, digestives :

Les conjonctivites, rhinites, toux, asthmes, diarrhées

IV.D Les réactions pseudo allergiques :

Ce sont des réactions secondaires à la prise d'un médicament mais dont la nature immunologique n'est pas prouvée. Elles sont dues à différents mécanismes :
- une histaminolibération non spécifique : certains médicaments peuvent dégranuler directement les mastocytes (opiacés, produits de contraste iodés, certains curares, vancomycine, quinolones…)
-l'accumulation de bradykinine : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans, de même que les gliptines, utilisés en traitement antidiabétique et la rapamycine, immunosuppresseur utilisé chez des transplantés) bloquent plus ou moins le catabolisme de la bradykinine. Cette accumulation peut être à l'origine d'angio-oedèmes parfois graves, s'accompagnant ou non d'urticaire
-l'activation du complément : par les produits de contraste iodés, la protamine
-l'inhibition de la voie de dégradation par les cyclo-oxygénases de l'acide arachidonique par l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens : elle entraîne une augmentation de la synthèse des leucotriènes qui peuvent être responsables de la survenue de bronchospasme, de rhinite et d'angio-oedème ; la physiopathologie des formes cutanées de cette hypersensibilité est moins claire
-la libération de dioxyde de soufre (SO2) et bronchospasme lors de l'administration de préparations contenant des sulfites

-le blocage des récepteurs β adrénergiques : les bêta-bloquants, même administrés par voie oculaire, sont un facteur de risque dans la survenue de réactions d'hypersensibilité non allergique au cours de l'injection de produits de contraste iodés, multipliant le risque par 2,5. D'autre part, les béta-bloquants aggravent toute réaction immédiate d'hypersensibilité allergique ou non allergique et rendent difficile le traitement du choc par l'adrénaline
-le syndrome de libération des cytokines, avec notamment certains agents biologiques (TGN1412) et chimiothérapies anticancéreuses.
-Réaction de Jarish-Herxheimer : réaction inflammatoire liée à une hypersensibilité retardée streptococcique à des IgE spécifiques antitréponème ou réaction non immunologique liée à la libération d'endotoxines.
-Intoxication dose-dépendante

IV.E Effet indésirables connus fréquents, prévisibles :

Ils sont souvent précoces et bénins. Ce sont des réactions liées aux propriétés pharmacologique connues du médicament.
-Infectieux :
Les nausées, vomissements, diarrhées, colite pseudomembraneuse à Clostridium difficile, surinfection à Candida.
-Destruction massive bactérienne
Provoquant des rashs cutanés, syndrome de lyse
-Administration rapide d'AB notamment en IV
Provoquant des rashs cutanés

Il s'agit de lésions évolutives, durant la phase aigüe, il peut être difficile d'établir un diagnostic fiable. De plus, il est difficile de distinguer une lésion cutanée d'origine infectieuse d'une lésion d'origine allergique, elles peuvent présenter les mêmes formes.

Distinction	Réaction allergique immédiate	Réaction allergique retardée		
		NON SÉVÈRE	SÉVÈRE	TRÈS SÉVÈRE
Exemples cliniques	Urticaire	EMP (rash)	EMP (rash) avec fièvre ou desquamation	SJS / TEN, DRESS, AGEP
Délai d'apparition des symptômes et durée de la réaction	Généralement < 1 heure après la prise de la première dose du traitement antibiotique	Généralement après quelques jours de traitement	À partir d'une heure suivant l'administration de l'antibiotique; en général de quelques heures à plusieurs jours, voire jusqu'à 6 semaines pour le syndrome de DRESS	
Durée de la réaction	Quelques heures (< 24 heures suivant l'arrêt du médicament)[1]	Quelques jours	Plusieurs jours à quelques semaines	Quelques semaines à plusieurs semaines
Type de lésions et caractéristiques	Lésions papuleuses surélevées	Lésions maculeuses sans relief et (ou) lésions papuleuses surélevées	Idem à EMP non sévère + desquamation	Présence de vésicules, de bulles ou de pustules, de couleur très foncée, purpura, desquamation
	Aspect évanescent	S'effacent temporairement à la pression		
Distribution des lésions	Localisation limitée à une seule partie du corps ou qui s'étend sur plusieurs régions (généralisée)	Localisation préférentielle et progression anatomique généralement du tronc vers les membres (dépend du syndrome et du type de lésions)		
Prurit associé	+++	++	+ +	+ (syndrome de DRESS)
Œdème associé	Angiœdème généralement localisé et superficiel du derme sans changement épidermique (pas de squames, vésicules, etc.)[2]	Aucun	Aucun	Œdème facial
Autres caractéristiques	Se résout généralement sans laisser de trace sur la peau et sans desquamation	Se résout habituellement sans desquamation et ne s'accompagne d'aucun autre symptôme	Fièvre, atteinte de l'état général, atteinte légère des organes internes	Atteinte des muqueuses, fièvre, atteinte de l'état général, atteinte sévère des organes internes

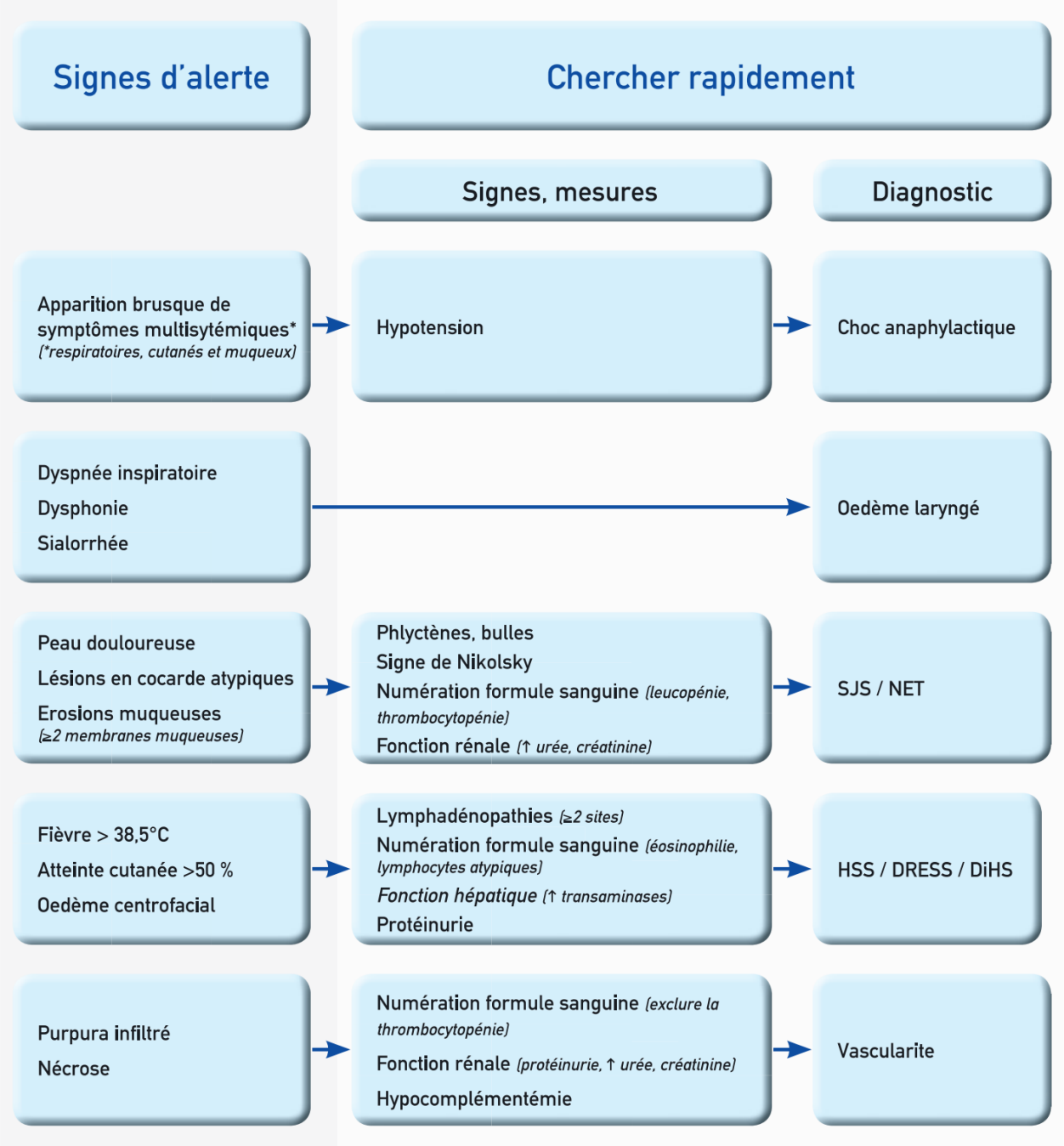
Acronymes : AGEP: *Acute generalized exanthematous pustulosis*, EMP : éruption maculopapuleuse, DRESS : *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, SJS : *Stevens-Johnson syndrome*; TEN : *Toxic epidermal necrolysis.*

1. S'il s'agit d'urticaire pathognomonique décelée au questionnaire, une durée de plus de 48 h suivant l'arrêt du médicament exclut généralement une allergie de type I (IgE-médiée).
2. Lorsque l'urticaire est plus profonde, les lésions siègent dans le derme profond et l'hypoderme. Il s'agit alors d'un angiœdème ou d'une urticaire sous-cutanée aiguë.

Tableau 2. Liste non exhaustive de manifestations cliniques évocatrice d'allergie - Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux BL - INESSS

Dans cette étude, nous ne nous intéresserons qu'aux réactions allergiques cutanées bénignes qui sont un enjeu de santé publique de par leur fréquence et leur prise en charge.

La bénignité de la réaction est constatée avec son évolution, l'absence de critère de gravité, la réversibilité des symptômes. Il est indispensable de rechercher les critères de gravité des éruptions lors du recours initial, ainsi que des éléments en faveur d'un groupe nosologique (annexe 4).



HSS/DRESS/DiHS, syndrome d'hypersensibilité ; SJS, syndrome Stevens-Johnson; NET, nécrolyse épidermique toxique.

Figure 15. Elements clinico-biologiques évoquant une réaction grave - International Consensus on Drug Allergy

Vè Partie - LES DIFFERENTS TESTS DIAGNOSTIQUES

Quelle que soit l'intensité de la réaction clinique, celle-ci peut manifester un état d'hypersensibilité vis-à-vis de l'antibiotique responsable et implique la possibilité d'un accident plus grave ultérieur. Un diagnostic de certitude est donc indispensable à la mise en place des mesures de prévention[3].
Les HSI sont les plus étudiées. Les études sont nombreuses, et des tests fiables ont été développés.
Les HSR ont été moins étudiées.
Leurs sensibilité et spécificités exactes ne sont pas connues car en cas de tests positifs, il serait dangereux de confirmer l'allergie par TPM.
Ils ont été étudiés chez l'adulte. Chez l'enfant, il n'y a pas de standardisation, on aura tendance à utiliser les mêmes protocoles que chez l'adulte. Les études peuvent être difficiles à comparer au vu de cette non-standardisation.

-les tests biologiques, les biopsies cutanées
-les tests cutanés
-les tests de réintroduction
Ils sont utilisés pour établir un diagnostic allergologique.

Les tests ne sont pas effectués de la même façon pour l'HSI et l'HSR :
-il existe des tests spécifiques selon que l'on suspecte HSI ou HSR
-pour les types de tests identiques utilisés pour les HSI et HSR : la lecture des tests se fera dans « l'immédiat » pour les suspicions de HSI, et dans un délai « retardé » pour les suspicions de HSR

Un projet de consensus international sur les allergies aux médicaments émit par plusieurs sociétés savantes : ICON on Drug Allergy[30] préconisait d'effectuer les tests si:
>Notion de HS pour un AB n'ayant pas d'alternative en pesant la balance bénéfice/risque[22]
>ATCD de HS sévère pour d'autre AB (trouver les médicaments responsables)

Et ne pas les faire si :

Pas de lien de causalité entre le cas présenté et l'allergie au médicament :

-symptômes incompatibles

-chronologie incompatible

-médicament repris depuis la réaction, sans la réapparition des symptômes

-réaction sans avoir pris le médicament

-diagnostique alternatif (ex : éruption évoquant un herpesvirus, urticaire chronique)

V.A Biologie:

La biologie est peu utilisée car couteuse, non remboursée, elle nécessite des échantillons sanguins importants. Leur valeur diagnostic est faible[28], et varie selon les laboratoires. Ces tests ne sont pas standardisés[56, 57]. Ils sont moins sensibles que les tests cutanés[56]. D'après Ponvert, ils présenteraient entre 10 et 20% de faux positifs[58].
Ils peuvent être utiles si les tests cutanés sont contre-indiqués chez des patients ayant des réactions évocatrices d'une HSI.
Ils sont très spécifiques des mécanismes en cause, ils n'explorent donc qu'une partie des allergies. Ils ont été principalement étudiés dans les mécanismes IgE-médiés. Que ce soit la reconnaissance des IgE ou des autres mécanismes menant cette réaction (histamine, basophiles...)
Ils peuvent être utiles en cas de contre-indication des TC et des TPM et pour les femmes enceintes.

V.A.1 Les IgE spécifiques à l'amoxicilline :

Elles explorent les HSI. Si positif, il confirme le mécanisme IgE médié.
Mais en terme diagnostique : VPP et VPN peu satisfaisantes[12,59,60].
Le diagnostic positif ne peut être affirmé sur un test positif seul[61].
Si négatifs, on ne peut conclure.
Si positifs, il faut confirmer l'allergie.
En 2005, l'HAS a donné quelques recommandations quant à l'usage du dosage des IgE :
-il n'est pas démontré que le dosage des IgE totale soit utile au diagnostic.
-Le dosage des IgE spécifique n'a pas de valeur en phase de sensibilisation.
-Il n'est recommandé que pour les ATCD personnels d'incident per-anesthésique.
-Le dosage d'IgE spécifiques n'est pas indiqué en première intention en raison de son manque de sensibilité. Elle peut avoir sa place dans un bilan spécialisé allergologique si les TC ne sont pas réalisables, ou en cas de discordance entre des TC négatifs et une clinique fortement évocatrice.

Les tests cutanés ont une bien meilleure sensibilité.

Probablement les IgE sériques disparaissent plus vite que les IgE fixées sur les cellules.

Immunoassay[61–63] : Se :0-50% - Sp : 83.3-100%
RAST[62,64] : Se : 50-77.7% – Sp : 89-97%

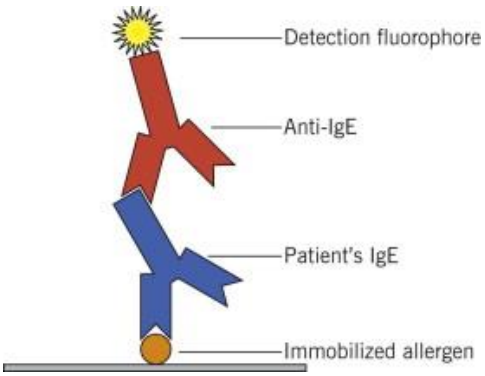


Figure 16. Principles of immunoassay for measuring allergen-specific IgE in serum - Principles of allergy diagnosis

V.A.2 Autres tests biologiques[57,63]:

Explorant les HSI[55] :
-Tests d'activation des basophiles[65–67]
BAT[63,66–68]: Se : 50.0-77.7%- Sp : 89.0-97.0%
-Tests de libération de l'histamine ou des leucotriènes[69,70]
HRT[63,70]: Se : 55%- Sp : 85%
-Dosage des tryptases[71–73]

Explorant les HSR[55] :
-Tests d'activation lymphocytaires[63]
LTT[63,74]: Se : 58.0-88.8%- Sp : 85.0-100.0%
Dosage des cytokines (notamment IL5 et IFNgamma)[63]
Cytokine release[63]: Se% : 80- Sp : 100%

Explorant les HS semi retardées :
-dosage des IgM/IgG anti-médicament
-dosage des complexes immuns circulants
-dosage du complément

-éosinophilie
-histologie
Explorant les HS de type 2 :
-cytopénie
-Tests de Coombs
-biopsie et immunofluorescence à la recherche de dépôts d'immunoglobuline et de complément
-anticorps circulants

V.B Les biopsies cutanées[63]

Non utilisé en pratique. Elles ont été effectuées dans plusieurs études. Dans les RMP, PEAG, DRESS, SJJ NET on retrouve souvent un infiltrat cellulaire lymphocytaire ou des amas cellulaires évoquant une activité lymphocytaire T[39,52,75,76].

V.C Les Tests cutanés (TC) :

Il s'agit d'appliquer l'allergène suspecté sur la peau, ou très superficiellement dans la peau des patients. Cela est suffisant pour rencontrer les cellules de l'immunité et provoquer une réaction immunitaire si le patient est sensibilisé. Le risque principal est d'injecter l'antigène dans les vaisseaux et de provoquer, si le patient est sensibilisé, une réaction systématique.

Les TC à lecture immédiates pour les réactions immédiates ont été les plus développées et étudiés pour les HSI[2]. Ils ont une bonne valeur prédictive pour les BL dans les réactions immédiates, où ils sont lus dans les 20 minutes[77].
Pour les réactions retardées, ils sont lus à plus de 24h. Ils sont beaucoup moins fiables dans ces cas. Pour les RMP, EP et toxidermies sévères, les réponses sont variables, ceci est probablement dû au fait que la réponse immunitaire est hétérogène comme nous l'avons vu dans la classification de Coombs pour les 4 types de HSR. Certains stades ne pourraient être explorés par les TC à lecture retardés que nous connaissons. IDR et Patch-tests ne pourraient détecter les mécanismes cytotoxique, mécanisme inducteur des EP bulleux, SSJ, NET.

Leurs effets secondaires sont minimes[2], les réactions graves suites aux TC sont rares[2,78], ils concernent les patients dont la réaction initiale était grave. Dans une étude[78] sur 998 patients testés pour suspicion d'allergie au BL, 8.8%, soit 13 patients ont eu une réaction systémique. Parmi eux, les réactions initiales étaient anaphylaxie pour 10 patients, urticaire généralisée pour 2 patients, RMP pour 1 patient. Cela pourrait tout de même justifier pour certains auteurs, un cadre d'administration des tests cutanés avec du matériel d'urgence à disposition[78].
Ils peuvent être effectués au cabinet par des praticiens expérimentés.
Ils se font avec des extraits allergéniques, à concentration croissante.

Ils sont contre-indiqués en cas de :
-haut risque anaphylactique, réaction cutané initiale sévère
-grossesse
-traitement incompatibles
-dermatoses étendues

Leur interprétation se fait contre un témoin :
-négatif (possibilité d'un dermographisme).
-positif à base d'histamine qui, si positif, témoigne d'une hyper-réactivité cutanée.

Des TC positifs ne suggèrent pas obligatoirement une existence d'une allergie chez le patient. Ils sont témoins d'une sensibilisation si les concentrations maximales sont respectées.

Dans les faux positifs :
-un dermographisme
-des concentrations trop importantes de la substance testée ce qui peut la rendre irritante (>20mg/ml pour l'amoxicilline[79])

Nonirritating test concentrations for betalactam antibiotics

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

For this and all following tables: SPT, skin prick test; IDT, intradermal test; PT, patch test.

Tableau 3. Concentrations non irritantes des BL pour les tests cutanés - Ponvert

-une réaction non spécifique favorisée par une réaction très positive à proximité.
Les causes de faux négatifs sont multiples :
-extraits allergéniques sous-dosés
-la présence de médicaments ou d'une pathologie pouvant diminuer la réactivité cutanée
-les âges extrêmes des patients
-une mauvaise technique.

Leur sensibilité serait de 70% dans les HSI et de 10 à 30% dans les HSR[80–82].
VPN généralement basse
VPP généralement haute

V.C.1 Les Prick-test/scratch-tests (PT):

Dépôt d'une goutte d'extrait allergénique à la surface de l'avant-bras, pénétration transcutanée intra épidermique grâce à une aiguille dans l'avant-bras. On respectera une distance de 2 à 3 cm entre 2 tests. On évitera les zones cutanées lésées. Il est lu à 15-20 minutes en lecture immédiate.
Positif si apparition d'une papule érythémateuse de plus de 3 mm plus grande que le contrôle négatif, avec un diamètre d'au moins la moitié du contrôle positif.



Prickt-test- a2zpressrelease.com

Moins sensible mais plus spécifiques que les IDR
VPN des PT pour les allergies immédiates médiées aux IgE serait de 99%[11].
VPP plus floue.

V.C.2 Les Patch-tests :

Allergène appliqué sur la peau, souvent du dos, sous occlusion d'un patch.
Efficaces pour les réactions non-immédiates, ils sont lus à 48/72h, voire 7 jours.
Le test est positif si apparition d'une réaction eczématiforme. (L'interprétation du test se fait en lien avec la classification de l'European Environmental and Contact Dermatitis Research Group)
Il n'y a pas de standardisation dans les concentrations des molécules utilisées.
Moins sensibles mais plus spécifiques que les IDR[9]. Sauf peut-être pour toxidermies[83] PEAG et DRESS. Utilisés pour les EMP, EPF.



Patch-test- Allergies aux bêtalactamines

Pour les HSR, la VPN semble élevée[84].

V.C.3 Les intradermo réactions (IDR):

Injection intradermique d'extrait allergénique, avec création d'une lésion pas plus grande que 4mm.
Lus à 30 min pour les réactions immédiates, 48/72h, voire 7 jours pour les réactions non immédiates.

Positif si apparition d'une papule augmentée de volume (+3mm) associée à un érythème.
Pour la Société française d'Anesthésie-Réanimation, le critère de positivité des tests ID aux agents anesthésiques pour les réactions immédiates est un diamètre de la papule supérieur à 8 mm correspondant aussi au doublement de la taille initiale.
Plus sensibles que les prick-tests et patch-tests. Ils sont effectués si ceux-ci sont négatifs.
Contre indiqués en cas de réactions sévère.
(IDR et Patch-tests, pour les HSR, ne détectent pas les mécanismes induits par les LTCD8, les HSR type IVc, fréquente négativité de ces tests dans les EP bulleux, SSJ, NET, DRESS).


Intradermo-réaction -chu-limoges.fr

Plus sensibles mais moins spécifiques que les patch-tests[9,84].

Les diagnostics sont assurés par les TPO[85].
Patch-tests, IDR à lecture retardée[86–89] Se : 2.6-37.8%

	OCT to penicillins		OCT to cephalosporins	
Patients, n (%)	77 (87.5)		11 (12.5)	
OCT results, n (%)	Negative 73 (94.8)	Positive 4 (5.2)	Negative 9 (81.8)	Positive 2 (18.2)
Intradermal skin testing results, n (%) (classified by the results of OCT and the antibiotic)	Positive* 6 (8.2)	Positive† 2 (50)	Positive‡ 1 (11.1)	Positive§ 2 (100)
	Negative 67 (91.8)	Negative 2 (50)	Negative 8 (88.9)	Negative 0 (0)
Value of intradermal skin testing: Sensitivity, % (95% CI), specificity, % (95% CI) PPV, % (95% CI), NPV, % (95% CI)	50 (6.7-93.2), 91.8 (83-96.9) 25 (3.2-65.1), 97.1 (89.9-99.6)		100 (15.8-100), 88.9 (51.8-99.7) 33.3 (0.8-90.6), 100 (63.1-100)	
	Results combining penicillins and cephalosporins			
	66.7 (22.2-95.7), 91.5 (83.2-96.5)			
	36.4 (10.9-69), 97.4 (90.9-99.7)			

NPV, Negative predictive value; *PPV,* positive predictive value.
*Three patients were positive to PPL and MDM, 1 to PPL, 1 to amoxicillin, and 1 to PPL, MDM, and amoxicillin.
†One patient was positive to MDM and PPL and the other to PPL.
‡This patient was positive to PPL.
§These 2 patients reacted to cefuroxime.

Tableau 4. Valeur diagnostique des IDR pour la pénicilline dans une étude ; ces patients ont bénéficié de tests cutanés et de tests de réintroduction - The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge[13]

V.D les extraits allergéniques :

On utilise des solutions injectables diluées, sans les colorants et les excipients des comprimés.

La dilution : plus la réaction est à risque d'être grave, plus la dilution est importante, 1/10 000 - 1/1000, pour les réactions les plus graves, 1/100, 1/10, successivement, jusqu'à la solution pure. Pour les réactions à faible risque, on pourra tester des solutions pures[84] .
La dose maximale : la dose journalière.
L'intervalle entre chaque dose : pas de consensus, entre 30 minutes et 2h pour les HSI, plus longtemps pour les HSR.
-pour les déterminants majeurs et mineurs, utilisation de kits pré-faits
-pénicilline : pour prick-test, IDR et patch-test : à base de solution pour IV, dilution avec sérum physiologique
A l'époque où on les utilisait, si seul est testé le déterminant majeur, on détectait 75 à 90 % des réactions positives potentielles ; en rajoutant le déterminant mineur, on arrivait à 97 %[7,90].

Il était décrit une progression dans la puissance des tests, avec une séquence dans les molécules testées : déterminant majeurs, de plus en plus dosés, ajout de déterminant mineur, et introduction de bétalactamine entière.
Ce séquençage des tests est compliqué en pratique. Les déterminants majeurs et mineurs posaient certaines difficultés :
-prix
-disponibilité
-certaines études[91] démontrent qu'ils sont efficaces pour démontrer une allergie aux pénicillines de manière non spécifique, mais moins sensibles que les BL solubles, pour le diagnostic d'une pénicilline spécifique, de par la spécificité de la réaction contre la chaîne latérale[14,31,33,80,92–96]
-diminution de leur sensibilité
-les tests cutanés à lecture immédiate ou retardée (IDR et patch-test) pratiqués avec les aminopénicillines permettent de poser un diagnostic d'allergie chez 5 à 45 % des patients non diagnostiqué par les déterminants majeurs et mineurs[95]
-inconfortable pour les enfants car séquentiels[97], donc injections répétées[2,98]
Ils ont été le plus étudiés pour les tests à lecture immédiate. Les protocoles sont sensiblement les mêmes pour les différents tests cutanés.

En pratique, on testera directement les BL entières.

● ***Témoins***
○ positif (histamine, phosphate de codéine)
○ négatif
● ***Allergopen***
○ *PPL* (prick pur, IDR pure)
○ *MDM*
– pricks 1/100e — 1/10e — pur
– IDR 1/100e — 1/10e — pur
● ***Bêtalactamines solubles***
○ *Benzyl-pénicilline*
– pricks 200/250 — 2 000/2 500 — ≤ 20 000/25 000 UI/ml
– IDR 200/250 — 2 000/2 500 — ≤ 20 000/25 000 UI/ml
○ *Autres bêtalactamines*
– pricks 0,20/0,25 — 2,0/2,5 — 20/25 mg/ml
– IDR 0,20/0,25 — 2,0/2,5 — 20/25 mg/ml
Test cutanés à lecture immédiate aux bétalactamines
Tableau 5. Valeurs diagnostiques et prédictives des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques - Ponvert

V.E Les tests de réintroduction/provocation médicamenteux (TPM):

Les TC ne permettent pas formellement d'éliminer une allergie[93].
Le test de réintroduction est le gold standard[6,13,14,99], si négatif, il élimine l'origine immuno-allergique donc permet la réintroduction de l'antibiotique jusqu'à une dose thérapeutique. En effet, les phénomènes allergiques sont reproductibles, les patients sont sensibilisés, s'ils sont de nouveau en contact avec l'allergène, ils reproduiront la symptomatologie.
Par contre il ne prédit pas le mécanisme allergologique.

Il s'agira d'une administration souvent per os, contrôlée, progressive de l'allergène, sous surveillance hospitalière, pendant les premières 24 à 48h, il s'ensuit une surveillance à domicile.

Les TPM sont adaptés pour les HSI, mais en pratique peu utiles car TC très performants.
Pour les réactions >24h, pas de consensus. Ils semblent également très efficaces. Certaines équipes font des TPM d'une durée de 24 – 48h, et concluent comme tests négatifs l'absence de réaction. Pour augmenter leur sensibilité, ils sont poursuivis à domicile, surtout si la réaction initiale était bénigne, après 48h, voire plusieurs jours, pour détecter des réactions tardives[31,31,100,101].
Les TPM prolongés aurait une spécificité de 95%, une VPN de 90-98%, une VPP de 100%[101].
Ils sont inutiles si les TC sont positifs[2] de par l'excellente valeur diagnostique des TC.

A faire si :
-les TC sont négatifs
-contre-indication des TC
-HSR[2, 100]
-symptômes aspécifiques, non évocateurs d'allergie
-éliminer une allergie à un médicament peu à risque
-éliminer une allergie croisée, habituellement dans le cadre de recherche de molécule de substitution[99]
-Réactions anciennes >10 ans avec histoire floue, peu évocatrice
-histoire floue, peu convaincante[32]
-symptômes cutanés bénins[13, 102]

Dans les travaux des sociétés savantes sur l'Icon, elles préconisent[22] :

*Une contre-indication en cas de réactions sévères :

-réaction initiale grave SJS, NET, DRESS, vascularites, PEAG, réactions hématologiques graves

-les réactions anaphylactiques pourraient être testées après évaluation du rapport bénéfice/risque

*Une absence d'indication si :

- le médicament testé est peu utile, voire inutile

-pathologie concomitante grave, grossesse (sauf si indispensable)

*Des conditions d'administration les plus sûres :

-personnel entraîné

-équipement de réanimation disponible

Plusieurs études proposent donc d'effectuer des TPM prolongés d'emblée pour les réactions non immédiates et non préoccupantes[22,89,103,104] de par :

-faible valeur diagnostique des TC à lecture retardée

-rareté des récidives aux TPM

-lors des rares récidives, les symptômes sont bénins et facilement contrôlables avec anti-H1 et corticoïdes[14,17,78,101,105]

-patients ayant des CI aux TC : femmes enceintes, dermatoses étendues, traitement anti H1, corticoïdes au long cours

Il est possible d'effectuer ces TPM avec des BL solubles[14,31,33,80,92–96]. Et que le TPM soit prolongé[14,31,80,100,101,106].

Il n'y a pas de recommandation mais, pour les manifestations cutanées bénignes et non immédiates à l'amoxicilline : RMP, urticaires, angio-oedèmes localisés, voire maladie sérique, il serait licite de n'effectuer que des TPM après des TC négatifs, ou même en 1è intention[2,13,85,87,89,95].

A noter, le BSACI considère que le rôle premier des TPM est d'éliminer une HS, mais il peut être aussi utilisé pour confirmer le diagnostic. Le EAACI-DAIG/ENDA décrit le TPM comme étant le gold standard pour affirmer ou infirmer le diagnostic, mais il souligne qu'il faudrait trouver des alternatives à tester le médicament qui a causé le problème initial tout en mentionnant les bénéfices des données scientifiques apportées par les TPM.

V.F. médicaments à rechercher avant de faire les tests :

Les traitements qui vont interférer avec la réaction : corticoïdes, anti-H1

Les traitements qui vont interférer avec la prise en charge réanimatoire : les béta-bloquants (peu fréquent en pédiatrie)

V.G. Difficultés diagnostiques :

-La réponse immunitaire est complexe et évolutive dans le temps. Le facteur temps serait essentiel.
-Les différentes réactions sont dues à des mécanismes hétérogènes
-L'hypersensibilité peut être due aux métabolites et non pas molécules entières et vice-versa

V.H Quand faudrait-il faire les tests ?

Pour les HSI IgE :

Diminution de la sensibilité des tests cutanés avec le temps[107]. (Ceci dépend de la molécule testée, en effet cette diminution est plus forte pour l'amoxicilline que les déterminants majeurs et mineurs.) En effet, après 1 an, un pourcentage élevé des patients positifs deviennent négatifs[107,108] à l'amoxicilline, encore plus après 10 ans (20-50%)[107–110]. (Cette sensibilisation justifie l'éviction de la pénicilline). Il ne faut donc pas faire les tests trop tard, car risque de faux-négatifs importants avec le temps. On ne sait pas exactement quand cette décroissance débute. Le taux annuel de négativation serait entre 10 et 15%[111].

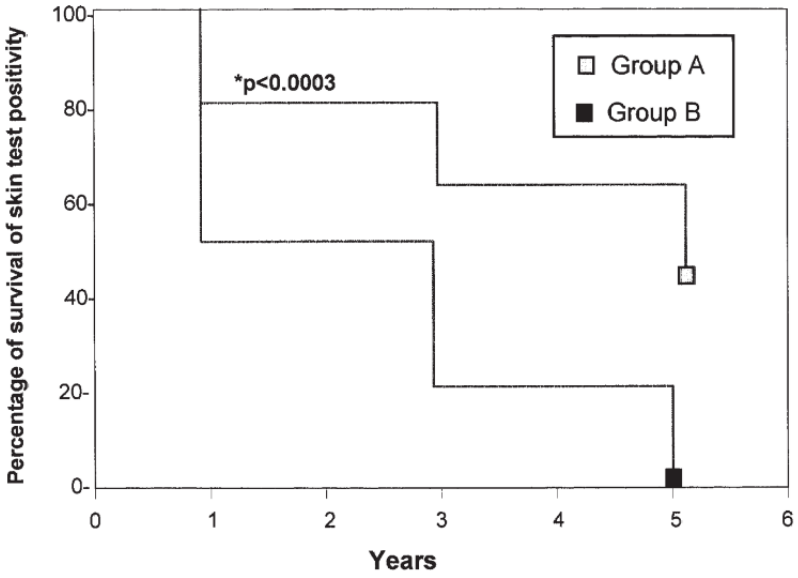


Figure 17. Evaluation de la positivité des tests cutanés en fonction du temps –Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to b-lactam antibiotics. Patients were divided into 2 groups: those in whom a positive response to 1 or more penicillin determinants, including BPO and/or minor determinant mixture (MDM), developed (group A) and those with a selective response to AX (group B).

Il ne faut pas faire les tests trop tôt non plus. Une sensibilisation serait détectable chez près de 90% des individus au décours immédiat d'un traitement bien toléré par BL. De plus, le taux de sensibilisation, faible initialement, augmenterait dans les semaines qui suivent chez des patients authentiquement allergique[56].

Les sociétés savantes préconisent un testing 4 à 6 semaines après la résolution complète des symptômes[30]. Après 6 à 12 mois, certains tests reviendraient négatifs.

Ponvert considère que la période optimale serait entre la 6è semaine et le 6è mois après la réaction[111].

Pour les HSR :

il existe peu de données, on pourrait probablement les faire dans les années qui suivent la réaction. Cela dit, ne serait-ce que pour avoir un interrogatoire fiable, il vaudrait mieux ne pas trop attendre. Le bilan serait à effectuer dans les 3 ans.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE APRES INTERROGATOIRE :

Faible place des prélèvements biologiques dans les réactions bénignes et retardées.

*Dans **l'hypersensibilité immédiate** :*

On effectuera des TC à lecture immédiate[101].

Ces tests sont standardisés et validés : PT, IDR pour les HS IgE médiées aux BL. Leur valeur diagnostique et prédictive est très bonne, ils permettraient d'identifier 85 à 95% des HSI aux BL. Dans une étude, 86.6% des HSI diagnostiqué par TC, 13.7% par TPM[2].

Si le PT est positif, le diagnostic d'allergie est positif.
Si le PT est négatif, il faudrait réaliser des IDR (plus sensibles que les patch-tests). Si les TC reviennent négatifs, on réalisera des TPM.

Les tests pourraient être réitérés 4 à 6 semaines après s'ils étaient initialement négatifs pour des réactions graves. En effet il a été démontré, notamment pour les HSI, qu'il existe des re-sensibilisations dans des cas de tests négatifs initialement[64,112].

*Dans **l'hypersensibilité retardée ou non immédiate** :*

La démarche diagnostique est non standardisée. On effectuera des TC à lecture retardée[101] IDR et patch-tests à lecture retardée lus à 48– 72h, plus ils seront lus tard, plus les tests seront sensibles, certains conseillent de les lire jusqu'à 1 semaine[9,33,84]. Les IDR à lecture retardée et les patch-tests ont donnés des résultats controversés[9,14,86,87].

Il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs. Leur sensibilité et spécificité sont imparfaites <65% au mieux. 9% dans une étude[86] récente. La VPN et spécificité sont jugées bonnes.
Les IDR à lecture retardée et les patch-tests seraient incapables de révéler les sensibilisations retardées du type cytotoxique (ce qui expliquerait leur fréquente négativité dans les EP bulleux, les SSJ, les NET et les DRESS). Mais, ils seraient efficaces pour révéler les sensibilisations du type classique–tuberculinique (sous-type a), et, à un moindre degré, les sensibilisations retardées dont les mécanismes sont proches (sous-types b et d)[111].
Les HSR sont le mieux diagnostiqués par les TPM[11,87,113]. Dans une étude, Ponvert a mis en évidence plus des 2/3 des sensibilisations non immédiates par les TPM et non les TC[1].

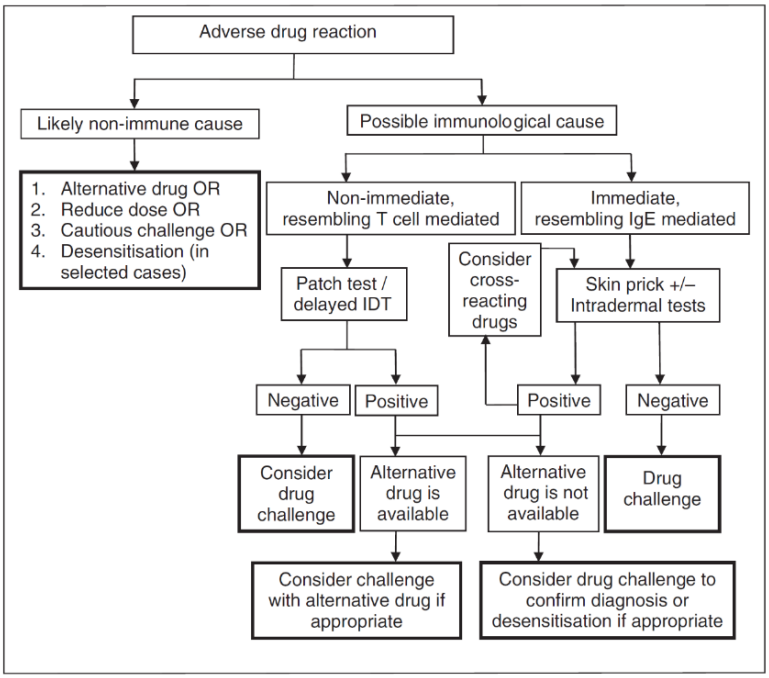


Figure 18. Algorithme diagnostique - BSACI guidelines for the management of drug allergy R. Mirakian P. W. Ewan

Pour les HS semi retardés, les tests ne sont ni standardisés, ni validés.
Dosage IgM/IgG anti médicament (maladie sérique)
Dosage des complexes immuns circulants et du complément
Dosage PNE
Pour les vascularites : histologie.

Pour les HS type 2
Biologie : tests de Coombs direct et indirects, leucocytes, plaquettes, Ac circulant anti-médicaments
Histologie : immunofluorescence directe à la recherche de dépôts d'Ig et de complément

Seul le TPM fait le diagnostic de certitude. Il est généralement fait si les TC cutanés sont négatifs.

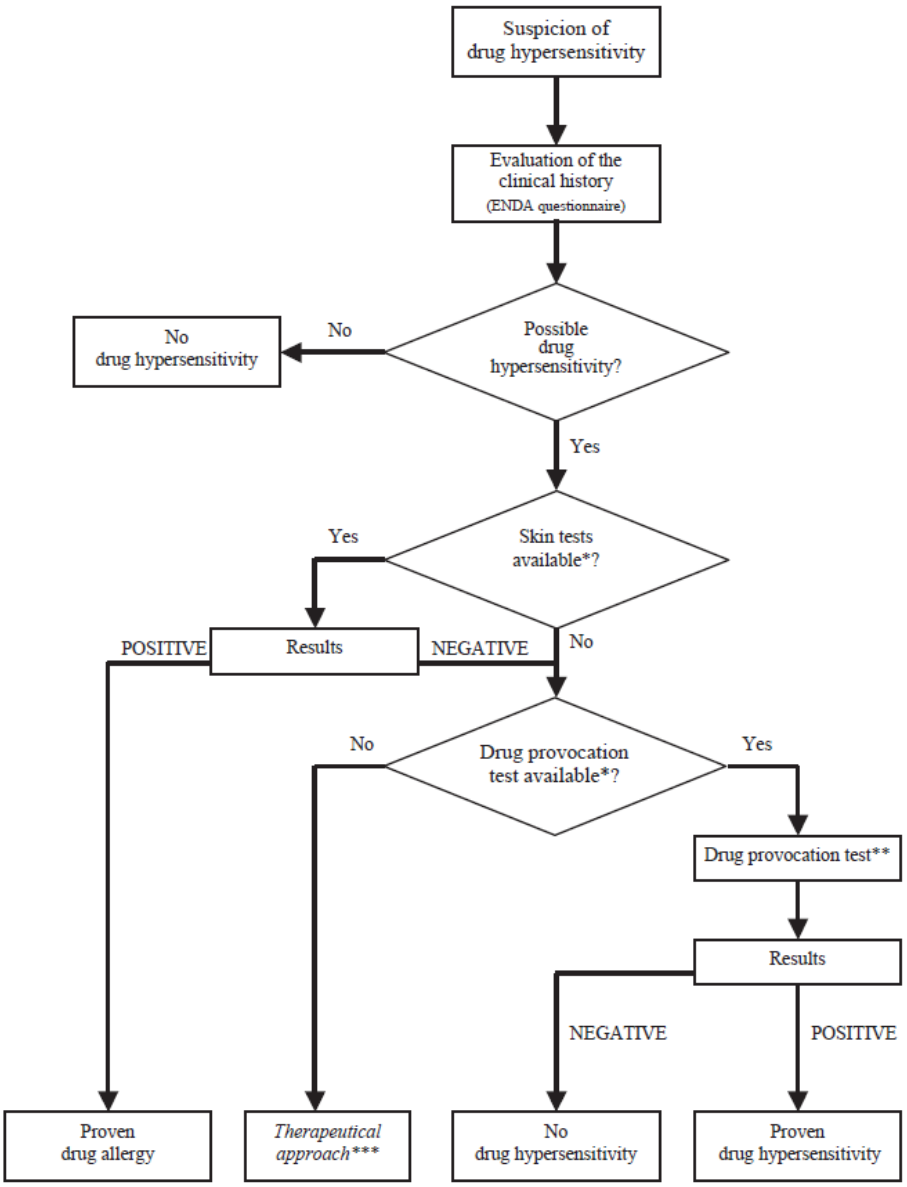


Figure 19. Arbre décisionnel dans le diagnostic des réactions d'hypersensibilité-International Consensus on drug allergy

VII. LES PATIENTS ALLERGIQUES

VII.A Devant une suspicion d'allergie :

>les pénicillines : contre-indiquées :

Le mécanisme responsable de la réaction allergique et aussi de la réaction croisée possible entre différentes pénicillines semble être non seulement lié au noyau bêta-lactame mais aussi à la chaîne latérale. Les patients allergiques à la pénicilline doivent être considérés comme étant allergiques à toutes les pénicillines. Donc, si un patient est allergique à une pénicilline, il ne devrait pas recevoir d'antibiotique de type pénicilline.

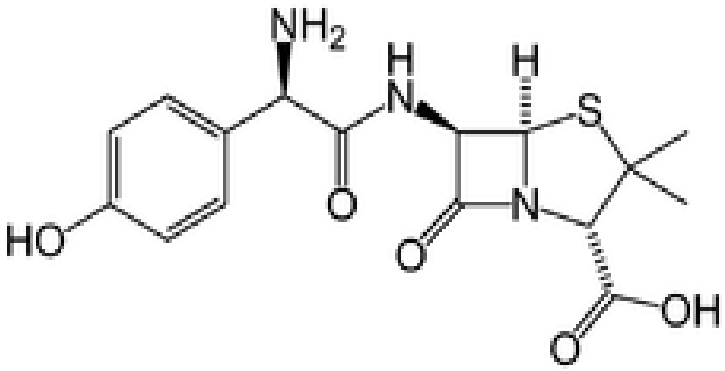


Figure 20. Amoxicilline

>les céphalosporines :

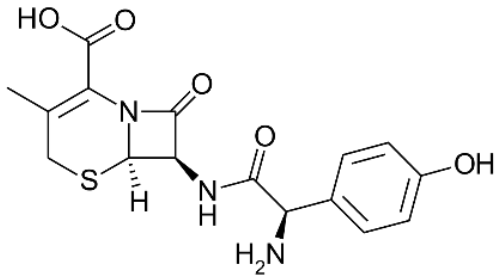
Les réactions croisées de type entre pénicillines et céphalosporines apparaissent soit par sensibilisation à l'anneau β-lactame, soit, plus souvent, par sensibilisation aux chaînes latérales qui peuvent être similaires.

Jusque dans les années 80, les céphalosporines produites étaient contaminées par des traces de pénicilline. Ainsi, les études réalisées jusqu'à cette époque surestimaient les réactions allergiques croisées de type immédiat.

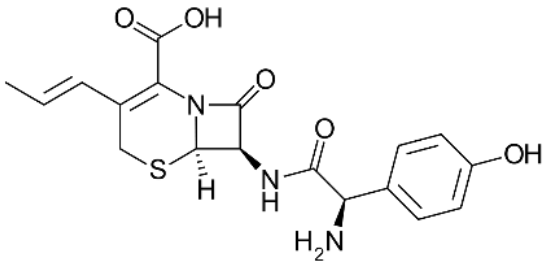
De nos jours, on estime que le taux de réactions allergiques croisées, de type immédiat, entre pénicillines et céphalosporines est d'environ 2%[114]. Ainsi, la majorité des patients ayant présenté une réaction allergique à une pénicilline supportent une céphalosporine.

A noter, l'étude de Pumphrey et Davis sur les réactions anaphylactiques au Royaume-Uni entre 1992 et 1997, sur des patients allergiques aux pénicillines chez qui on a introduit des céphalosporines, a retrouvé 3 décès pour des patients allergiques à l'amoxicilline. Mais je n'ai pas pu lire cette étude.

-éviter les céphalosporines ayant la même chaine latérale : Céfadroxil (C1G), Cefprozil (C2G)



Cefadroxil



Cefprozil

Figure 21. Cefadroxil, Cefprozil

-éviter les C1G, ex : Cefaclor

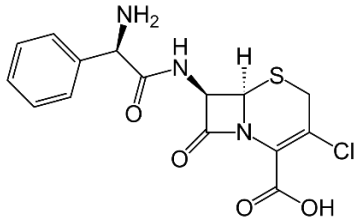


Figure 22. Cefaclor

-réactivité croisée entre les pénicillines et les C3G exceptionnelle, serait inférieure à 1%

>les carbapénems :
Peu de réactivités croisées, de l'ordre de 9.2 à 11%[115] dans une étude, probablement beaucoup moins[116,117]. Les carbapénems peuvent être administrées sous surveillance hospitalière, ou en schéma croissant.

>l'aztréonam :
Très peu de réactions allergiques, pas de réactivité croisée avec les pénicillines ou céphalosporines reportée à part le ceftazidime (C3G). Les autres molécules sont donc autorisées.

Tableau d'aide à la décision en pratique :

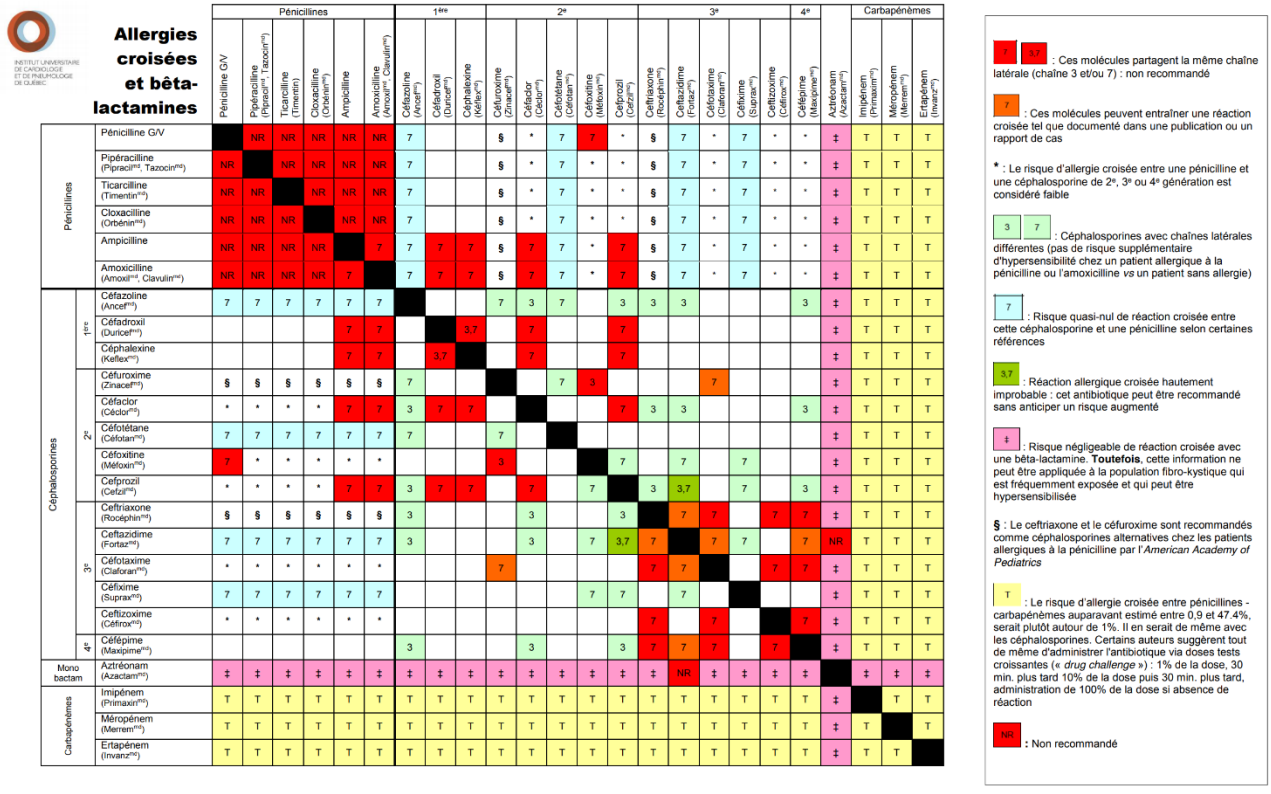


Figure 23. Allergies croisées des bétalactamines – Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

En cas d'allergie immédiate, le risque serait beaucoup plus important, dans une étude, 31.5% de patient allergique aux pénicillines, présentait une réaction croisée aux céphalosporine[118].
Les Canadiens ont proposé cet algorithme :

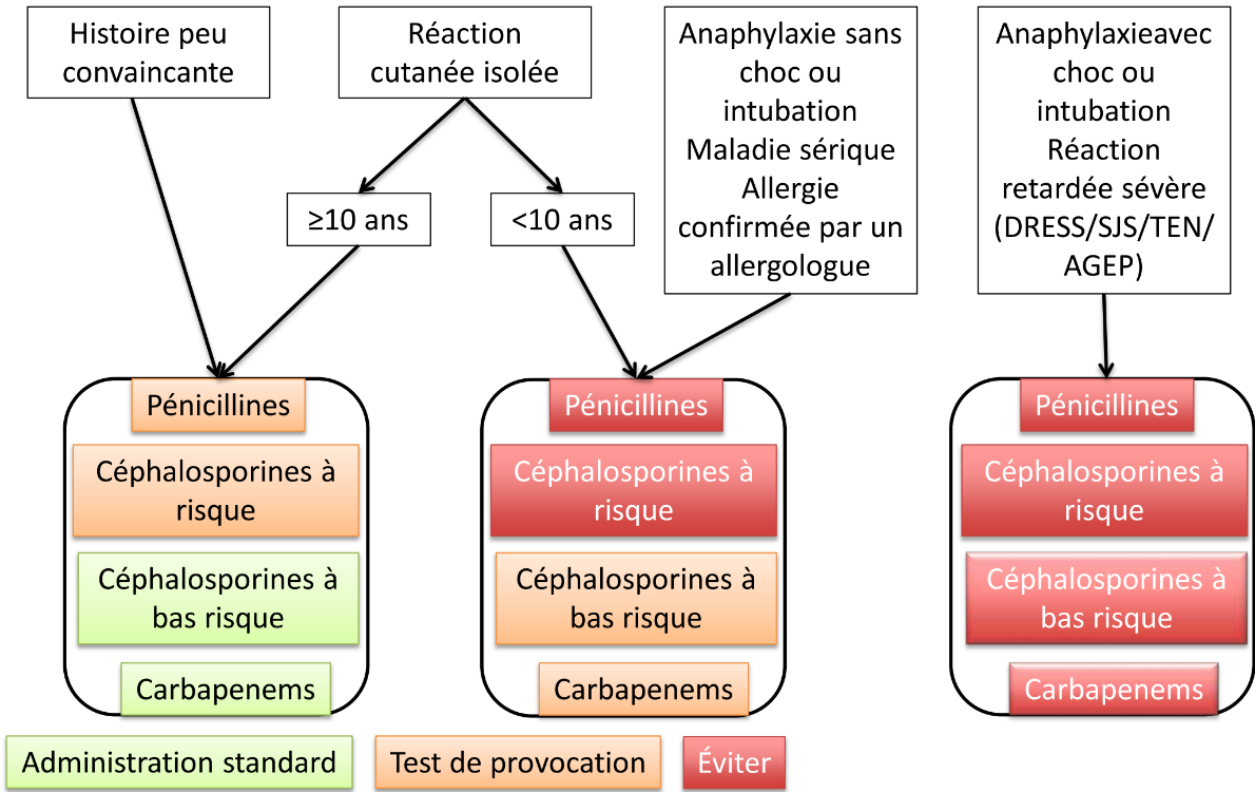


Figure 24. Une approche pratique des allergies médicamenteuses et de la désensibilisation pour l'interniste- 2016 – Montréal -Matthieu Picard, MD FRCPC

Céphalosporines à haut risque : Amoxiciline : chaine R1 identique : cefadroxil (C1G), céphalexine (C1G), cefprozil (C2G), céfaclor (C2G)
Cefoxitine (C2G)
Céphalosporines : Céfazoline (C1G), Céfuroxime (C2G), Cefotaxime (C3G), Ceftazidime (C3G), Cefixime (C3G)
Dans cette prise en charge, il est préconisé que pour une histoire peu convaincante, ou une réaction cutanée isolée dans l'enfance, la 1ère dose de pénicilline devrait être administrée sous surveillance médicale.

VII.B Après le diagnostic d'allergie

Lorsque l'allergie est avérée, plusieurs molécules sont contre-indiquées pour le patient.
Il lui est remis une carte de patient allergique qu'il doit garder avec lui. Il lui est prescrit les modalités de surveillance, ainsi que les modalités de traitement avec dispensation d'une ordonnance pour un stylo d'adrénaline. (cette prise en charge est sensément faite avant le diagnostic également, surtout en cas de réaction grave).
Il faut ensuite rechercher les allergies croisées avec les autres bétalactamines.
La démarche est sensiblement similaire, principalement décrite pour les HSI.

VII.C Désensibilisation

Concerne les allergies médiées par IgE avérée. Vise à préparer un patient à recevoir une antibiothérapie par BL en l'absence d'alternative médicamenteuse. Il vise à modifier la réponse immunitaire. Il question de créer une accoutumance, ou une induction de tolérance.
La prise en charge est hospitalière : introduction de la pénicilline à dose progressive (on débute à une dilution de 1/ 10 000), doublée toutes les 15 à 20 minutes jusqu'à atteindre la dose thérapeutique. On effectue ensuite le traitement.

PRISE EN CHARGE ALLERGOLOGIQUE DE FLERS

Dans la prise allergologique de l'hôpital de Flers :
L'allergologue est le Dr Kozisek : pédiatre, pneumo-allergologue.
Les sujets qui nous intéressent sont les patients qui ont eu des réactions cutanées aux antibiotiques contenant de l'amoxicilline.
L'indication de l'investigation allergologique est posée par l'allergologue. Les patients/tuteurs sont informés et signent un formulaire d'explication et de consentement à la prise en charge. Ceci se fait au cours d'une consultation par l'allergologue.
Les patients sont testés à au moins 4 semaines de la réaction initiale. Ils sont testés en hôpital de jour.
Les examens par prélèvement biologique ne sont pas utilisés pour les réactions bénignes, retardées.
La molécule testée est l'amoxicilline directement.
Un seul test cutané est utilisé : l'IDR. Il est lu en lecture immédiate afin d'éliminer une réaction de type immédiat.
Le TPM effectué en cas de TC négatif.
Si le TPM est négatif il est déclaré une absence d'allergie ou tolérance. Le patient sort avec une ordonnance d'anti-histaminiques et corticoïdes, ainsi qu'avec les coordonnées du service.
Si le test est positif le patient est déclaré allergique, il lui sera délivré une carte d'identité d'allergie.
Une surveillance se poursuit à domicile.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Flers.

Etude sur les années 2016, 2017, 2018 et 2019.
Etude des dossiers des patients admis pour tests allorgologiques pour suspicion d'allergie à l'amoxicilline.
Critères d'inclusions :
-patients entre 2 mois et 17 ans
-réaction cutanée
-imputabilité intrinsèque
-tests effectués dans le service de Flers
Critère d'exclusion :
-réaction non cutanée

Les données ont été recueillis à partir des dossiers d'hospitalisation :
-âge, sexe
-anamnèse : molécule en cause, type de réaction et délai entre la prise de molécule et la réaction, indication
-autres thérapeutiques
-antécédents personnels et familiaux
-courrier d'adressage
-molécule de substitution
-accord
-date du test
-protocole du test
-résultats
-protocole de suivi

Le protocole :
-Admission :
Le patient ne doit pas présenter de symptômes infectieux. Il ne doit pas avoir pris de traitement médicamenteux les semaines précédentes notamment corticoïdes, anti H1, beta-bloquants.
Patient admis en service d'hospitalisation en pédiatrie.
-Présence d'un matériel de réanimation. Patient perfusé.
-Surveillance : PA, Saturation d'O2, Fréquence cardiaque, surveillance cutanée, recherche démangeaison, vomissements, douleurs abdominales.
-Injection d'une solution intra-épidermique pour IDR :
Positif si lésion eczématiforme. Dans ce cas, arrêt du test avec diagnostique d'allergie immédiate.
A 45 minutes, si IDR négatif, on débute TPM.
-TPM : administration d'Amoxicilline en dose progressive : toutes les 20 minutes. 50mg pendant 60 minutes. Puis 100mg toutes les 30 minutes.
Le TPM est positif si apparition d'une manifestation cutanée ou générale.
-Consignes de sortie avec surveillance à domicile. Ordonnance de sortie : anti-histaminique et corticoïdes 8j.
Si réaction à domicile le patient doit prévenir le service.

En cas de réaction positive à l'IDR ou au TPM, arrêt de la réintroduction d'amoxicilline, le patient est surveillé. Il lui sera donné une carte de patient allergique.
-En cas d'allergie à la pénicilline, il faudra rechercher les réactions croisées

Critères de jugements :
IDR positif - TPM positif

RESULTATS

-24 patients : 14 garçons, 10 filles
-Age moyen : 5.8 ans

A. Molécule en cause :

Amoxicilline IV : 1 cas, Amoxicilline per os : 10 cas, Augmentin per os : 7 cas, sans précision : 5 cas, 1 patient avait reçu les 2 molécules

Amoxicilline	11	45.8
Augmentin	7	29.2
Amoxicilline et Augmentin	1	4.2
Non précisé	5	20.8
Total	24	100

Tableau 6. Répartition des molécules de Pénicilline A mise en cause dans les réactions cutanées

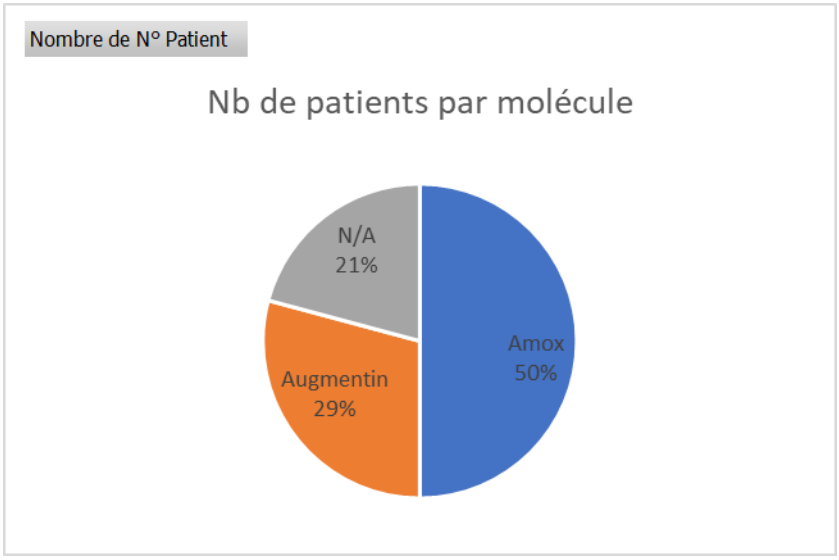


Figure 25. Répartition des molécules de Pénicilline A mise en cause dans les réactions cutanées

-Autres molécules associées : paracétamol, corticoïdes, codéine, orelox

B.Les réactions cutanées :

RMP : généralisé : 5 cas - RMP + signes généraux : 1 cas
Urticaire : 8 cas - Urticaire + signes généraux : 1 cas
Œdème : 2 cas
Non précisé : 6 cas
Eruption + arthralgies, évocateur de maladie sérique : 1 cas

RMP	6	25
Urticaire	9	37.5
Œdème	2	8.3
Autre	1	4.2
Non précisé	6	25
Total	24	100

Tableau 7. Répartition des différentes réactions cutanées

2 patients ont eu des signes généraux associés à leur éruption cutané. A type de gêne respiratoire associée à un urticaire sans œdème de Quincke. L'hémodynamique et la saturation n'étaient pas modifiées. Ils ont été gardés en hospitalisation pour surveillance.

C. Délai entre la réaction et le test :

Pas de données pour 7 patients
Pour 3 patients, plus d'1 an.
Pour les 14 patients restants : 8.8 mois.

Test < 4 semaines	0	0
4 semaines < test < 6 mois	6	24.9
6 mois < test < 3 ans	11	45.8
Test > 3 ans	1	4.1
Non précisé	6	25
Total	24	100

Tableau 8. Délai du testing des patients après la réaction initiale

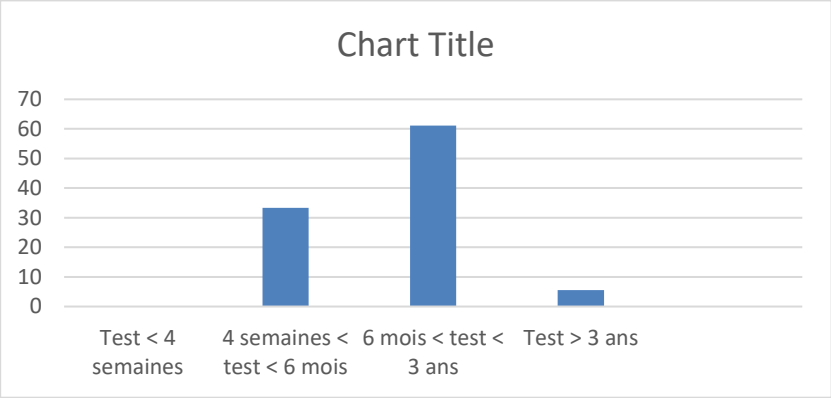


Figure 26. Délai du testing des patients après la réaction initiale.

Les patients sont testés en majorité dans les délais recommandés.

D. Adressé par :

pédiatre externe : 7 patients
pédiatre du service/urgences : 5 patients
suivi par l'allergologue : 6 patients
médecin traitant : 4 patients
non précisé : 2 patients

A noter :
Le pédiatre externe est le même médecin.
Les médecins généralistes sont des médecins différents.

Pédiatre externe	7	29.2
Hôpital : service ou urgence	5	20.8
Allergologue hospitalier	6	25
Médecin Traitant	4	16.6
Non identifié	2	8.3
Total	24	100

Tableau 9. Répartition des patients adressés en service d'allergologie en fonction du médecin adresseur.

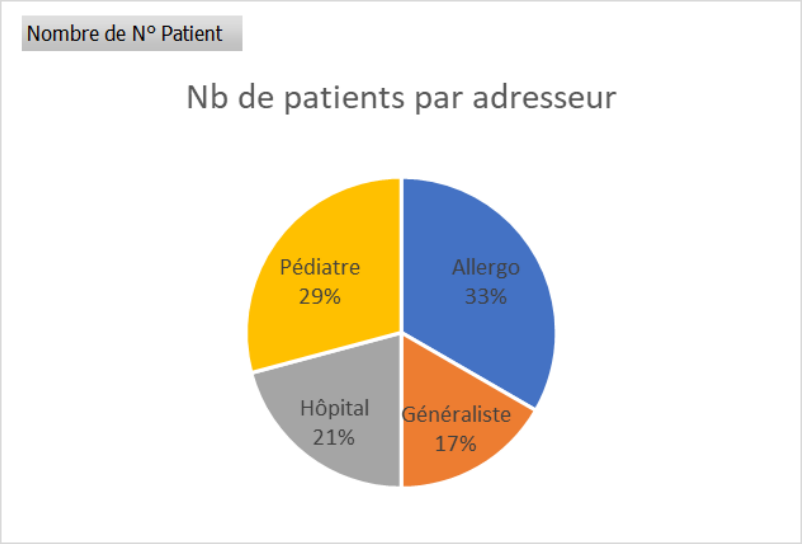


Figure 27. Répartition des patients adressés en service d'allergologie en fonction du médecin adresseur.

On remarque que le service ne reçoit que 17% de patients adressés par des médecins généralistes
Pour 2 patients, peu d'indication quant à l'adresseur, ils ont été rangés avec l'adresseur allergologue, car c'est lui qui au final pose l'indication des tests.

E. Délai entre la prise médicamenteuse et la réaction cutanée :

< 24 heures : 5
> 24 heures : 11
Non précisé : 8

<24h	5	20.8
>24h	11	45.8
Non précisé	8	33.4
Total	24	100

Tableau 10. Répartition des délais de réaction

68.75% des réactions apparaissent à plus de 24h de la prise médicamenteuse initiale

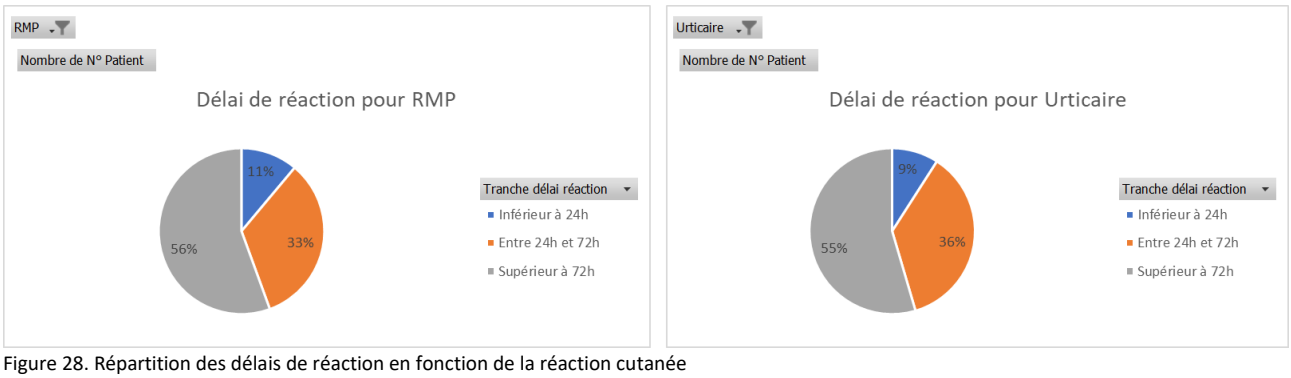


Figure 28. Répartition des délais de réaction en fonction de la réaction cutanée

Parmi les patients ayant présentés un RMP, 89% ont présenté leur réaction à plus de 24h.
Parmi les patients ayant présentés une urticaire, 91% ont présenté leur réaction à plus de 24h.
On remarquera que les réactions sont le plus souvent retardées.

F. Résultats :

IDR négatifs : 24
IDR positifs : 0

TPM négatifs : 22
TPM positifs : 2

IDR -	24	100
IDR+	0	0
Total	24	100

Tableau 11.0Répartition des résultats des tests cutanés

TPM-	22	91.6
TPM+	2	8.4
Total	24	100

Tableau 12. Répartition des résultats des tests de réintroduction

Absence de réaction à distance. Les patients ayant fait une réaction générale sont ceux qui ont eu un TPM positif.
Aucun patient n'ayant pas fait une réaction généralisée n'a eu un TPM positif.

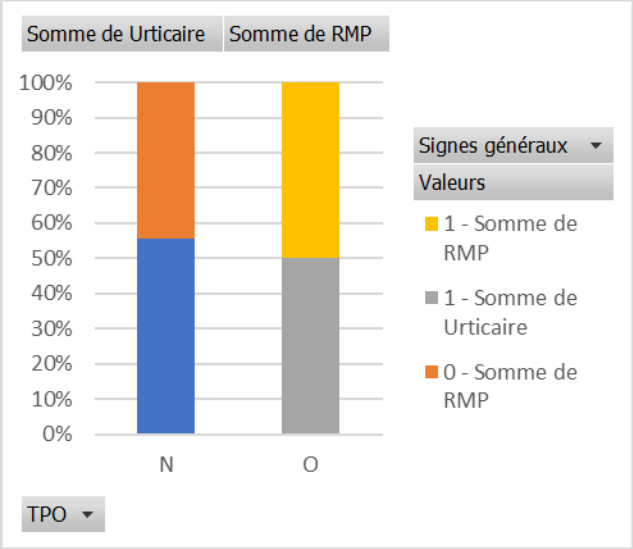


Figure 29. Répartition des signes cutanés pour les patients ayant présenté une réaction d'anaphylaxie et ceux qui n'en n'ont pas présenté.
La première partie du tableau représente les patients n'ayant pas fait de réaction générale. 55% d'urticaire et 45% de RMP.
La seconde partie du tableau représente les patients ayant fait une réaction générale. 50% d'urticaire et 50% de RMP.

Il n'y a pas eu de contact secondaire avec le service pouvant évoquer une réaction retardée.

DISCUSSION

*Les patients ayant présenté des réactions cutanées non graves sont rarement symptomatiques d'une allergie à la pénicilline. Cela confirme les données retrouvées en littérature.
Les réactions sont le plus souvent apparues à plus de 24h après l'administration de l'antibiotique.
Aucune réaction bénigne s'est révélé être une réaction allergique.

*Le recrutement de la patientèle d'allergologie à Flers est à 50% externe.
-pédiatrie : 29%, mais le même pédiatre
-que 17% de médecins généralistes
-finalement peu de patients
Pour quelle raison ? Dans les recommandations, les TPM nécessitent une prise en charge hospitalière. A qui sont-ils adressés dans la région ?
Les tests cutanés peuvent être effectués en ville, mais un test négatif devrait être confirmé par un test de réintroduction. Le rash maculo-papuleux non immunologique reste un diagnostic d'élimination.
Il est probable que ces patients ne soient pas adressés, ou alors au CHU de Caen. Il serait intéressant de comptabiliser les patients de l'Orne se faisant tester à Caen.

*J'ai retrouvé peu d'études sur les raisons pour lesquels les patients sont adressés en allergologie. Les raisons principales semblent être un manque de formation et d'information. Le manque de confiance en la prise en charge allergologique semble mineur. Les médecins généralistes ont une prise en charge qui semble être basées sur leurs expériences plutôt que sur des recommandations.

*Les signes généraux sont une forte indication au diagnostic positif d'allergie. Dans notre étude, ces signes généraux étaient bénins, ont régressé rapidement, et n'ont pas nécessité de PEC particulière en plus de la surveillance. Il s'agit des 2 patients qui se sont révélés allergiques.
Les symptômes des 2 patients allergiques ont débuté à J3 et J6 de la prise initiale d'antibiotique. Les symptômes n'étaient pas immédiats.
Il serait intéressant de savoir à combien de temps de la prise d'antibiotique, ils ont déclarés leurs symptômes.
Lors du TPM, les symptômes présentés étaient cutanés. Ils n'ont pas présenté de symptômes généraux.

*Les TPM n'ont pas été poursuivis à domicile et n'ont duré que 24h.
Nous n'avons pas interrogé les patients quant à la ré-administration d'amoxicilline à distance. Une poursuite des TPM pendant quelques jours à domicile, au minimum 48h permettrait de sensibiliser les tests.

*Pour les allergies révélées par TPM, les IDR étaient tous négatifs. Cela montre bien la nécessité de ne pas conclure à une absence d'allergie si IDR négatif. Le TPM reste le gold standard diagnostique.
Il est conseillé de réeffectuer les tests à 4-6 semaines après des tests négatifs.
Dans une étude[17] dans laquelle des resensibilisations ont été observées, les réactions décrites sont également bénignes. Il est important de connaître la réaction initiale. Il semblerait que lorsque la réaction initiale est bénigne, lors d'une resensibilisation, on ne retrouve pas de réaction grave, et ce d'autant que la réaction initiale n'est pas IgE-médiée.

*Des centres proposent d'effectuer directement des TPM, sans TC pour les réactions à très faible risque d'anaphylaxie[85,103]. Dans notre étude, les patients ayant eu des TPM négatifs étaient éligibles à ces critères.

Une question supplémentaire serait de savoir s'il serait possible d'effectuer directement à domicile sans surveillance réanimatoire pour des patients séléctionnés.

*De rares études ont montré qu'il pouvait y avoir des tests positifs à l'amoxicilline seule, avec moins de réponses positives pour amoxicilline-acide clavulanique[1,87]

*L'acide clavulanique n'a pas été testée, j'ai trouvé une étude[1] qui démontre que des patients sont positifs à amoxicilline acide-clavulanique, et négatifs à l'amoxicilline seule, suggérant une allergie à l'acide-clavulanique

CONCLUSION

*Nos résultats sont largement en accord avec les données de la littérature. Les réactions cutanées bénignes suite à la prise d'amoxicilline sont rarement d'origine immunoallergiques. Les allergies à l'amoxicilline sont peu fréquentes.
Quand elles le sont, elles sont rarement IgE-médiées.
Les réactions d'anaphylaxie suite à la prise d'amoxicilline ont un risque élevé d'être origine immunologique.

*Les médecins généralistes adressent peu leurs patients se faire tester par un allergologue à Flers.

*Ces tests cutanés peuvent être pratiqués en ville, s'ils sont négatifs, ils devraient être confirmés par un TPM. Malgré le grand nombre de suspicion d'allergie à l'amoxicilline, peu de praticiens adressent leurs patients dans le service hospitalier de l'hôpital de Flers pour confirmer ou infirmer cette suspicion.

*Une IDR n'est pas suffisante pour infirmer une allergie.

*Le TPM est le gold standard pour infirmer une allergie, elle est nécessaire en cas de suspicion d'allergie avec tests cutanés négatifs.

*Pour des cas particuliers de patients à très faible risque d'être authentiquement allergiques : des réactions bénignes, à délai retardé, pratiquer que des TPM ne parait pas une pratique dangereuse, de par la bénignité des symptômes qui récidivent rarement, facilement contrôlés par anti-H1 et corticoïdes, et de par la faible valeur diagnostique des tests biologiques et TC à lecture retardée. Au vu des études, de nombreux auteurs suggèrent d'effectuer des tests de provocations uniquement, sans tests cutanés, pour un « de-labeling » plus productif des suspicions d'allergie à la pénicilline pour les populations les moins à risque[13,22,85,89,103,119,120]. L'EAACI Drug Allergy Interest Group émet une précaution majeure : la réaction initiale doit avoir été observée par un médecin expérimenté[2]. Les médecins généralistes étant le premier recours de ces patients, ils pourraient évaluer les patients à inclure dans ces protocoles.

Bibliographie

1. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β-Lactam Antibiotics in Children. *Pediatrics*. 1999;104(4):e45-e45. doi:10.1542/peds.104.4.e45

2. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-161. doi:10.1111/all.12774

3. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):533-538. doi:10.1111/pai.12565

4. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther*. 2005;18(2):160-175. doi:10.1111/j.1529-8019.2005.05014.x

5. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatric Clinics of North America*. 2014;61(2):403-426. doi:10.1016/j.pcl.2013.12.001

6. Martín-Muñoz F, Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9(3):172-177.

7. Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A. Penicillin allergy--a rare paediatric condition? *Archives of Disease in Childhood*. 1988;63(11):1342-1346. doi:10.1136/adc.63.11.1342

8. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: A Review of 10 Years?? Experience. *Drug Safety*. 2002;25(13):965-972. doi:10.2165/00002018-200225130-00006

9. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(6):1186-1190. doi:10.1016/S0091-6749(99)70197-1

10. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363-371.

11. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A, Corzo JL, Torres MJ. Allergic reactions to antibiotics in children: *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2014;14(4):278-285. doi:10.1097/ACI.0000000000000069

12. Romano A, Blanca M, Mayorga C, Venuti A, Gasbarrini G. Immediate hypersensitivity to penicillins. Studies on Italian subjects. *Allergy*. 1997;52(1):89-93. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb02550.x

13. Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):218-222. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.025

14. Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Larocca LM, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1999;83(3):257-266. doi:10.1016/S1081-1206(10)62650-6

15. Terrados S, Blanca M, Garcia J, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy*. 1995;50(7):563-567. doi:10.1111/j.1398-9995.1995.tb01200.x

16. Clarkson A. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Archives of Disease in Childhood*. 2002;87(6):462-466. doi:10.1136/adc.87.6.462

17. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: Reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(1):137-143. doi:10.1016/S0022-3476(98)70499-8

18. Ouazana A, François M, Pung R, Dona M, Jami A. Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Étude qualitative. *Revue Française d'Allergologie*. 2015;55(1):13-22. doi:10.1016/j.reval.2014.09.004

19. Rossignol M, Bara-Passot C, Petit-Phan J, Maillard H. Intérêt et confiance des médecins généralistes dans les tests d'allergies médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie*. 2020;60(1):4-9. doi:10.1016/j.reval.2019.10.007

20. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(3):790-796. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.021

21. Pichler WJ. The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors. *World Allergy Organization Journal*. 2008;1(6):96-102. doi:10.1097/WOX.0b013e3181778282

22. Marrs T, Fox AT, Lack G, du Toit G. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):583-588. doi:10.1136/archdischild-2014-306280

23. Berger P, Taytard A, Tunon de Lara JM. Cytokines et allergie immédiate : contrôle de la phase tardive. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1996;36(3):298-304. doi:10.1016/S0335-7457(96)80098-0

24. Kapsenberg ML, Hilkens CMU, Jansen HM, Bos JD, Snijders A, Wierenga EA. Production and Modulation of T-Cell Cytokines in Atopic Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;110(2):107-113. doi:10.1159/000237274

25. Ponvert Cl. Rôle des cytokines dans la réaction allergique inflammatoire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1999;39(1):45-61. doi:10.1016/S0335-7457(99)80040-9

26. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2004;24(3):373-397. doi:10.1016/j.iac.2004.03.012

27. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, 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. 2004;113(5):832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591

28. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x

29. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(1):263-264. doi:10.1016/j.jaci.2011.08.042

30. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437. doi:10.1111/all.12350

31. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*. 2013;68(8):1057-1064. doi:10.1111/all.12195

32. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;85(3):195-199. doi:10.1016/S1081-1206(10)62466-0

33. Romano A, Quaratino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;76(6):513-517. doi:10.1136/adc.76.6.513

34. Saxon A. Immediate Hypersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):204. doi:10.7326/0003-4819-107-2-204

35. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*. 1993;270(20):2456-2463.

36. Haan P, Bruynzkel DP, Ketel WG. Onset of Penicillin Rashes: Relation between Type of Penicillin Administered and Type of Immune Reactivity. *Allergy*. 1986;41(1):75-78. doi:10.1111/j.1398-9995.1986.tb00279.x

37. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant : conduite diagnostique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(2-3):109-114. doi:10.1016/j.immbio.2012.12.007

38. Barbaud AM. Role of Delayed Cellular Hypersensitivity and Adhesion Molecules in Amoxicillin-Induced Morbilliform Rashes. *Arch Dermatol*. 1997;133(4):481. doi:10.1001/archderm.1997.03890400081011

39. Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1398-1408. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01164.x

40. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute Urticaria in Infancy and Early Childhood: A Prospective Study. *Arch Dermatol*. 1998;134(3):319. doi:10.1001/archderm.134.3.319

41. Cousin F, Philips K, Favier B, Bienvenu J, Nicolas JF. Drug-induced urticaria. *Eur J Dermatol*. 2001;11(3):181-187.

42. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute Urticaria: History and Natural Course of 50 Cases. *The Journal of Dermatology*. 1994;21(2):73-77. doi:10.1111/j.1346-8138.1994.tb01417.x

43. Haverkos HW, Amsel Z, Drotman DP. Adverse Virus-Drug Interactions. *Clinical Infectious Diseases*. 1991;13(4):697-704. doi:10.1093/clinids/13.4.697

44. de Risi-Pugliese T, Barailler H, Hamelin A, et al. Caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et explorations allergologiques des SDRIFE, à partir d'une série de 20 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2018;145(12):S158. doi:10.1016/j.annder.2018.09.206

45. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human Herpesvirus 6 Infection as a Risk Factor for the Development of Severe Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *Arch Dermatol*. 1998;134(9). doi:10.1001/archderm.134.9.1108

46. Leaute-Labreze C. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2000;83(4):347-352. doi:10.1136/adc.83.4.347

47. Descamps V, Mardivirin L, Janela B, Musette P, Ranger-Rogez S. Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Revue Française d'Allergologie*. 2010;50(3):171-173. doi:10.1016/j.reval.2010.01.027

48. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):301-304.

49. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al. Severe Hypersensitivity Syndrome Due to Sulfasalazine Associated With Reactivation of Human Herpesvirus 6. *Arch Dermatol*. 1998;134(9). doi:10.1001/archderm.134.9.1113

50. Mardivirin L, Descamps V, Lacroix A, Delebassée S, Ranger-Rogez S. Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46(3):300-302. doi:10.1016/j.jcv.2009.08.006

51. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *European Journal of Dermatology*. 2010;20(1):068-073. doi:10.1684/ejd.2010.0821

52. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau J-C. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):113-119. doi:10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x

53. Lafabregue E, Denamps J, Chaby G, Lok C. Une pustulose exanthématique aiguë localisée (PEAL) palmo-plantaire. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2017;144(12):S142. doi:10.1016/j.annder.2017.09.193

54. Chadli Z, Chaabane A, Ben Feredj N, Ben Romdhane H, Boughattas N, Aouam K. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) induite par les bêtalactamines : une série de 8 cas. *Revue Française d'Allergologie*. 2017;57(3):257-258. doi:10.1016/j.reval.2017.02.121

55. Ponvert C, Scheinmann P. Réactions allergiques et pseudoallergiques aux médicaments et substances biologiques chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2007;47(5):355-367. doi:10.1016/j.allerg.2007.06.003

56. Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, et al. LYMPHOCYTE TRANSFORMATION, LEUCOCYTE MIGRATION, SPECIFIC IgE, IgG AND IgM BEFORE, DURING, AND AFTER PENICILLIN TREATMENT WITHOUT ADVERSE REACTION A Follow-Up Study. *Allergy*. 1976;31(1):1-17. doi:10.1111/j.1398-9995.1976.tb01474.x

57. Doña I, Torres MJ, Montañez MI, Fernández TD. *In Vitro* Diagnostic Testing for Antibiotic Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):288. doi:10.4168/aair.2017.9.4.288

58. Ponvert C, Bourrier T. Les réactions « allergiques » aux médicaments anti-infectieux chez l'enfant (revue générale). *Revue Française d'Allergologie*. 2018;58(2):92-100. doi:10.1016/j.reval.2017.10.008

59. Sanz ML, García BE, Prieto I, Tabar A, Oehling A. Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1996;6(2):89-93.

60. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. *Allergy*. 2007;62(1):47-52. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x

61. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP Systemtm RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*. 2001;56(9):862-870. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.00995.x

62. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate ?-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47-52. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x

63. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. *In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103-1134. doi:10.1111/all.12886

64. Romano A, Gueant-Rodriguez R-M, Viola M, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1234-1242. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02317.x

65. Ebo D, Bridts C, Sabato V. Le basophile n'est pas un mastocyte circulant : ce que MRGPRX2 nous apprend. *Revue Française d'Allergologie*. 2018;58(3):256. doi:10.1016/j.reval.2018.02.094

66. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):277-286. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01305.x

67. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(11):1768-1775. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02110.x

68. De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):91-109.

69. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy*. 2001;56(7):688-692. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.00103.x

70. Pineda F, Ariza A, Mayorga C, et al. Role of Histamine Release Test for the Evaluation of Patients with Immediate Hypersensitivity Reactions to Clavulanic Acid. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(4):233-240. doi:10.1159/000443274

71. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Molecular Immunology*. 2015;63(1):18-24. doi:10.1016/j.molimm.2014.04.001

72. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, et al. The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of peranaesthetic hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):270-277. doi:10.1111/cea.12237

73. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1551-1555. doi:10.1172/JCI114051

74. Luque I, Leyva L, Jose Torres M, et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy*. 2001;56(7):611-618. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.000115.x

75. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015;13(7):625-643. doi:10.1111/ddg.12747

76. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: Effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(5):1209-1215. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.047

77. 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*. 2002;57(1):45-51. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.13027.x

78. Co Minh H-B, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with β-lactams: A risk factor analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):466-468. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.020

79. Torres M-J, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy*. 2004;59(2):219-224. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00308.x

80. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of β-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2007;0(0):071101015606003-??? doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02867.x

81. Torres J, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56(9):850-856. doi:10.1034/j.1398-9995.2001.00089.x

82. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712. doi:10.1111/all.12142

83. Ponvert C, Le Bourgeois M, Karila C, de Blic J, Scheinmann P. L'allergie aux bêtalactamines chez l'enfant : diagnostic des réactions d'hypersensibilité non-immédiate par les tests cutanés (intradermoréactions et patch-tests) et les tests de réintroduction par voie orale. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2004;44(4):379-381. doi:10.1016/j.allerg.2004.02.001

84. Romano A, Viola M, Mondino C, et al. Diagnosing Nonimmediate Reactions to Penicillins by in vivo Tests. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(2):169-174. doi:10.1159/000065876

85. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafrir K, et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(3):669-675. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.023

86. Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, et al. Non-immediate reactions to β-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(5):822-828. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02961.x

87. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009;64(2):229-233. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01903.x

88. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):968-974. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06429.x

89. Barni S, Mori F, Sarti L, et al. Utility of skin testing in children with a history of non-immediate reactions to amoxicillin. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(9):1472-1474. doi:10.1111/cea.12596

90. Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;121(5):537-544. doi:10.1016/j.anai.2018.09.459

91. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and the minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins. *Allergy*. Published online January 2010. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02318.x

92. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy*. 1994;49(5):317-322. doi:10.1111/j.1398-9995.1994.tb02275.x

93. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):270-276. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01296.x

94. Finke SR, Grieco MH, Connell JT, Smith EC, Sherman WB. Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *The American Journal of Medicine*. 1965;38(1):71-82. doi:10.1016/0002-9343(65)90161-0

95. 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*. 2002;42(8):779-792. doi:10.1016/S0335-7457(02)00222-8

96. Ponvert C, Mazeyrat R, Scheinmann P, Paupe J, de Blic J. Exploration allergologique des réactions aux bétalactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 50 cas, comportant des tests cutanés à lecture immédiate, des RAST et des tests de réintroduction par voie orale. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1996;36(2):162-175. doi:10.1016/S0335-7457(96)80078-5

97. Barbaud, Reichert-Penetrat, TREchot, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 1998;139(1):49-58. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02313.x

98. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-l-lysine skin testing in the diagnosis of β-lactam allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1314-1316. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.026

99. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-863. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x

100. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin Allergy in Children: Five-Day Drug Provocation Test in the Diagnosis of Nonimmediate Reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(3):375-380.e1. doi:10.1016/j.jaip.2014.11.001

101. Mill C, Primeau M-N, Medoff E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0033

102. Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergologia et Immunopathologia*. 2011;39(6):337-341. doi:10.1016/j.aller.2010.10.002

103. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):50-54. doi:10.1111/pai.12493

104. Chambel M, Martins P, Silva I, Palma-Carlos S, Romeira AM, Leiria Pinto P. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: experience in a paediatric setting. *Allergologia et Immunopathologia*. 2010;38(6):300-306. doi:10.1016/j.aller.2010.01.005

105. Solley G, Gleich G, Vandellen R. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1982;69(2):238-244. doi:10.1016/0091-6749(82)90105-1

106. Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(1):84-89. doi:10.1111/pai.12826

107. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1981;68(3):171-180. doi:10.1016/0091-6749(81)90180-9

108. Blanca M, Torres MJ, García JJ, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β-lactam antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(5):918-924. doi:10.1016/S0091-6749(99)70439-2

109. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy*. 2009;64(2):242-248. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01713.x

110. Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E. Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Archives of Disease in Childhood*. 1980;55(11):857-860. doi:10.1136/adc.55.11.857

111. Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2006;46(1):14-28. doi:10.1016/j.allerg.2005.11.002

112. Parker P, Parrinello J, Condemi J, Rosenfeld S. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1991;88(2):213-217. doi:10.1016/0091-6749(91)90331-H

113. Aihara M, Ikezawa Z. Evaluation of the Skin Test Reactions in Patients with Delayed Type Rash Induced by Penicillins and Cephalosporins. *The Journal of Dermatology*. 1987;14(5):440-448. doi:10.1111/j.1346-8138.1987.tb03607.x

114. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, et al. Is There Cross-Reactivity Between Penicillins and Cephalosporins? *The American Journal of Medicine*. 2006;119(4):354.e11-354.e19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.052

115. Prescott WA, Kusmierski KA. Clinical Importance of Carbapenem Hypersensitivity in Patients with Self-Reported and Documented Penicillin Allergy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(1):137-142. doi:10.1592/phco.27.1.137

116. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R-M, Gaeta F, Pettinato R, Guéant J-L. Imipenem in Patients with Immediate Hypersensitivity to Penicillins. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2835-2837. doi:10.1056/NEJMc053529

117. Atanasković-Marković M, Gaeta F, Medjo B, Viola M, Nestorović B, Romano A. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins: Meropenem in penicillin-allergic children. *Allergy*. 2008;63(2):237-240. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01532.x

118. Atanasković-Marković M, Veličković TĆ, Gavrović-Jankulović M, Vučković O, Nestorović B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children: Betalactam allergy in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005;16(4):341-347. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00280.x

119. Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(3):365-374.e1. doi:10.1016/j.jaip.2014.11.002

120. Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100(1):37-43. doi:10.1016/S1081-1206(10)60402-4

Annexes

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- .....

❑ <u>SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:</u>

❑ Angioœdème --> localisation : .....

❑ Conjonctivite

❑ Eczéma de contact ❑ Cause topique ❑ Cause hématogène ❑.....

❑ Exanthème maculeux

❑ Exanthème maculopapuleux

❑ Erythème pigmenté fixe

❑ Prurit isolé

❑ Purpura --> Taux des plaquettes:.....

❑ palpable ❑ hémorragique±nécrotique

❑ Atteinte viscérale

.....

❑ <u>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:</u>

.....

❑ <u>FACTEURS FAVORISANTS:</u>

❑ Infections virales : ❑ grippale ❑ Autres

❑ Fièvre.....

❑ Photosensibilité (lésions photodistribuées) ? ❑ Non ❑ Oui ❑ Ne sait pas

❑ Stress

❑ Exercice

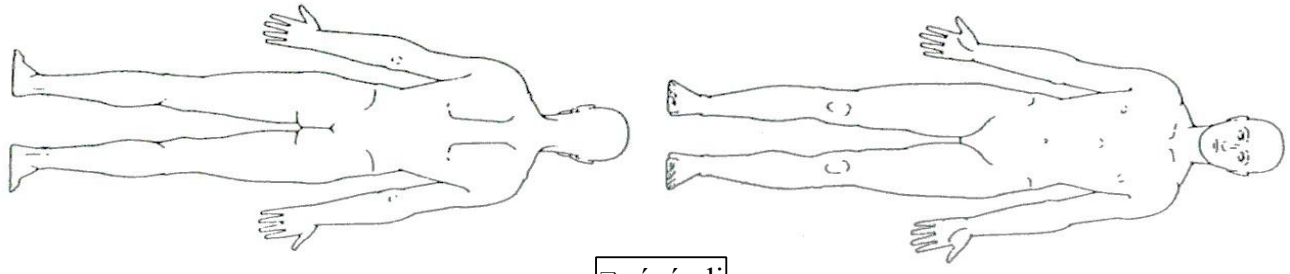
❑ Pustulose exanthèmatique aigüe généralisée ❑ Autres (préciser) : .....❑

❑ Syndrome de Stevens Johnson / Lyell

❑ Urticaire
❑ Vascularite urticarienne
❑ Autres (préciser morphologie et localisation) :

❑ EVOLUTION: *Intensité*





❑ ~~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) : .....

❑ LOCALISATION DES LESIONS ET EVOLUTION (⇑ ⇓, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)

❑ 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		❑ Non ❑ Ne sait pas ❑ Oui -> Symptômes: .....……
2.	.....mg/j .....; .....j		❑ Non ❑ Ne sait pas ❑ Oui -> Symptômes: .....……
3.	.....mg/j .....; .....j		❑ Non ❑ Ne sait pas ❑ Oui -> Symptômes: .....……
4.	.....mg/j .....; .....j		❑ Non ❑ Ne sait pas ❑ Oui -> Symptômes: .....……
5.	.....mg/j .....; .....j		❑ Non ❑ Ne sait pas ❑ Oui -> Symptômes: .....……
6.	.....mg/j .....; .....j		❑ Non ❑ Ne sait pas ❑ Oui -> Symptômes: .....……

❑ Traitement de l'épisode aigü : ❑ 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…)	❑ Urticaire chronique
❑ Mucoviscidose	❑ Chirurgie du disque intervertebral	❑ HIV positif
❑ Diabète	❑ Foie :	❑ Rein : .....

❑ Autre/Préciser :

.....

.....

.....

.....

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
Sang:	❑ NFS: Eosinophiles: ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	Autres: ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	❑ ECP ……		❑		❑
	❑ Valeur: ……				
	❑ CRP / VS ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	❑ Cytométrie (…….) ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	❑ Histamine ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	❑ Tryptase ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
Foie:	❑ GOT ……		❑		❑
	❑ Valeur: ……				
	❑ GPT ……		❑		❑
	❑ Valeur: ……				
	❑ γGT ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	❑ Phosphatase alk. ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
Rein:	❑ Créatinine ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	❑ Méthylhistaminurie ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
	❑ Autres :…… ……	❑	❑ Valeur: ……		❑
Autres:	❑ Médiateurs (IL-4-5-10) ……		❑		❑
	❑ Valeur: ……				
	❑ Complexes immuns circ. ……		❑		❑
	❑ Valeur: ……				
	❑ Biopsie cutanée ……		❑		
	❑ Valeur: ……				
	.....				
	❑ Complément ……		❑		❑
	❑ Valeur: ……				

2) AU DECOURS :		NEGATIF	POSITIF	DOUTEUX
Tests cutanés:	❑ Prick:		❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
	❑	❑	❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
	.....	❑	❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
	❑ IDR:		❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
	❑	❑	❑ Immédiat ❑ Retardé	❑

	.....	❑	❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
	❑ Patch:		❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
	❑	❑	❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
	.....	❑	❑ Immédiat ❑ Retardé	❑
Tests sanguins:	❑ IgE totales		❑ Valeur: ……	
	❑ IgE spécifiques : ❑ CAP ❑ RAST			
	.....		❑ Valeur: ……	
	.....		❑ Valeur: ……	
	.....		❑ Valeur: ……	
	❑ IgG spécifiques/Test de Coombs indir.:		❑ Valeur: ……	
	❑ Autre:.....		❑ Valeur: ……	
Tests cellulaires:	❑ TTL:		❑ SI: ……	❑
	❑	❑	❑ SI: ……	❑
	❑ Test d'activation des basophiles (préciser : .....)		❑ Valeur: ……	❑
	❑ CAST:		❑ Valeur: ……	❑
	❑ Autre:		❑ Valeur: ……	❑
Tests de provocation: ❑ Anesthésiques locaux :		❑	❑ ……	
	❑ AINS :	❑	❑ ……	
	❑ Aspirine :	❑	❑ ……	
	❑ Paracétamol :	❑	❑ ……	
	❑ β-lactamines :	❑	❑ ……	

❑ Autres : ..... ❑ ❑ ……
…

CONCLUSIONS:

❑ Réaction de type I (médiée par les IgE) à : A.....
❑ Réaction de type II (médiée par les anticorps) à : B.....
❑ Réaction de type III (à complexes immuns) à : C.....
❑ Réaction de type IV (cellulaire) à : D.....
❑ Réaction cytotoxique (cellulaire) à : E.....
❑ Réaction pseudoallergique à : F.....
❑ Réaction pharmacologique à : G.....
❑ Réaction psychologique à : H.....
❑ Autre: ..... à : I.....

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

Très vraisemblable | Vraisemblable | Plausible | Douteux | Exclue / Non cotée

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

❑ REMARQUES:
……
.....
.....

Annexe 2

The Naranjo Algorithm is a questionnaire designed by *Naranjo et al* for determining the likelihood of whether an ADR (adverse drug reaction) is actually due to the drug rather than the result of other factors. Probability is assigned via a score termed definite, probable, possible or doubtful. Values obtained from the algorithm are sometimes used in peer reviews to verify the validity of author's conclusions regarding adverse drug reactions. It is also called the Naranjo Scale or Naranjo Score.

1) Are there previous conclusive reports of this reaction?
If YES= +1, NO = 0, Do not know or not done = 0

2) Did the adverse event appear after the suspected drug was given?
If YES = +2, NO = -1, Do not know or not done = 0

3) Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?
If YES = +1, NO = 0, Do not know or not done = 0

4) Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?
If YES = +2, NO = -2, Do not know or not done = 0

5) Are there alternative causes that could have caused the reaction?
If YES = -1, NO = +2, Do not know or not done = 0

6) Did the reaction reappear when a placebo was given?
If YES = -1, NO = +1, Do not know or not done = 0

7) Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?
If YES = +1, NO = 0, Do not know or not done = 0

8) Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?
If YES = +1, NO = 0, Do not know or not done = 0

9) Did the patient have a similar reaction to the same or similar drug drugs in any previous exposure?
If YES = +1, NO = 0, Do not know or not done = 0

10) Was the adverse event confirmed by any objective evidence?
If YES = +1, NO = 0, Do not know or not done = 0

SCORING

- 9 = DEFINITE ADR
- 5-8 = PROBABLE ADR
- 1-4 = POSSIBLE ADR
- 0 = DOUBTFUL ADR

Annexe 3

METHODE DE L'OMS

critères / degré	Délai	Maladie inter currente	Traitement associé	Evolution à l'arrêt du ttt	Mécanisme pharmacol ogique	Réadminist ration
certain	Compatible	-	-	+	+	+
probable	Raisonnable	-	-	+	+-	+-
possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?

Annexe 4

Types d'atteinte	Signes et symptômes La présence d'un seul de ces symptômes est suffisante pour nécessiter une évaluation plus approfondie ou une consultation au sein des services spécialisés.	Réaction immédiate		Réaction retardée					
		Type I		Type II	Type III	Type IV			
		Anaphylaxie		Anémie hémolytique	Maladie sérique	SJS	TEN	DRESS	AGEP
Gravité		Sévère	Très sévère	Très sévère	Sévère	Très sévère			
Systémique	Choc avec ou sans intubation		✓						
	Atteinte de l'état général	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
	Hypotension	✓	✓					✓	
	Fièvre > 38,0°C				✓	✓	✓	✓	✓
Cutanée	Peau douloureuse					✓	✓	✓	
	Pétéchies et purpura palpable				✓				
	Atteinte des muqueuses					✓	✓		
	Vésicules, bulles, pustules							✓	✓
	Desquamation de la peau					✓	✓	✓	✓
	Décollement cutané complet (ulcère)					✓	✓	✓	
	% surface corporelle atteinte					≤ 10 %	≥ 30 %	≥ 50 %	
Œdème	Angiœdème (lèvres, langue, gorge, visage)	✓	✓						
	Œdème facial							✓	
Respiratoire	Dyspnée	✓	✓					✓	
	Dysphonie	✓	✓						
	Bronchospasme (ou sibilance)	✓	✓						
	Stridor	✓	✓						
Hématologique	Éosinophilie urinaire							✓	✓
	Lymphocytose et (ou) lymphocytose atypique							✓	
	Adénopathies							✓	
	Anémie			✓				✓	
	Élévation importante de la CRP (> 100 mg/L) ou de la ferritine (> 500 ug/L)				✓	✓	✓	✓	✓
Autres	Atteinte des articulations (arthrite, arthralgie)				✓				
	Atteinte rénale (protéinurie ↑ urée et créatinine)				✓			✓	
	Atteinte hépatique (↑ transaminases)				✓	✓	✓	✓	

Liste non exhaustive de signes de gravité - Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux BL - INESSS

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : OUATTARA Thahir

TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :
Les réactions cutanées bénignes chez l'enfant suite à la prise d'Amoxicilline sont-elles allergiques ? Prise en charge allergologique dans le service de pédiatrie à l'hôpital de Flers

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :
Introduction : Les réactions cutanées bénignes suite à la prise d'Amoxicilline sont rarement allergiques ; lorsqu'un enfant en présente, il est souvent étiqueté à tort comme allergique, toute sa vie. Objectif principal de l'étude : évaluation parmi les enfants qui bénéficient d'un test de réintroduction à l'amoxicilline suite à une réaction cutané bénigne, ceux d'entre eux présentant une vraie allergie, à l'hôpital de Flers. Objectifs secondaires : revue de la littérature sur la prise en charge du diagnostic allergologique des réactions bénignes suite à la prise d'amoxicilline et identification du médecin adresseur.
Matériel et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique sur 24 enfants entre 2 mois et 17 ans, ayant bénéficié d'un test de réintroduction à l'amoxicilline à l'hôpital de Flers entre 2016 et 2019.
Résultats : Sur 24 enfants, 8.4% (soit 2 patients) ont eu un test de réintroduction positif. Le diagnostic d'allergie : test cutané d'abord, puis test de réintroduction si ce dernier est négatif. 7 patients ont été adressés par un pédiatre libéral (29.2%), 5 par le service (20.8%), 6 dans le cadre d'un suivi par l'allergologue du service (33.3%), 4 par le médecin traitant (16.6%), 2 non identifiés (8.3%).
Conclusion : Conformément aux données de la littérature, les réactions cutanées bénignes sont rarement des allergies. Le test de provocation médicamenteux (TPM) reste le Gold Standard diagnostique. Les médecins généralistes adressent peu leurs patients en allergologie à l'hôpital de Flers.
Pour les patients à plus faible risque allergique, des TPM adaptés à domicile ne paraissent pas être dangereux.

MOTS-CLÉS :
Allergie, pénicilline, réaction cutanée, réaction bénigne, test de provocation, médecin généraliste

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :
Are benign cutaneoux reactions in pediatric population following Amoxicillin intake allergic ? Allergologic management in Flers' hospital pediatric ward

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :
Introduction : Skin reaction after Amoxicillin intake are seldom allergic ; when they happen in children, those children are often considered allergic all their life without testing. Primary objective of the study : amongst the children with benign skin reaction and who've had an oral challenge in Fler's hospital ; we seek to determine the proportion of them who suffers from actual Amoxicillin allergy. Secondary objectives : a litterature review on the diagnosis of Amoxicillin's allergy, and to identify which doctors refer their patients to the hospital for assessment.
Methods : Monocentric retrospective study on 24 children between 2 months and 17 years-old, who have had amoxicillin oral challenge at Flers' hospital, from 2016 to 2019.
Results : 24 children were tested ; challenge for 8.4% patients (2 patients) came back positive. Diagnosis of allergy relies on skin testing, and oral challenge when skin test is negative. 7 (29.2%)patients were referred to the hospital by a private paediatrician ; 5 (20.8%) by the hospital paediatrician, 6 (33.3%) by the hospital allergologist, 4 (16.6%) by their general practicioner. 2 (8.3%) patients had no data.
Conclusion : Our study is consistent with litterature data on the subject, benign skin reaction following amoxicillin intake are seldom allergic. Oral challenge is the best test to achieve a correct diagnosis. General practitioners rarely refer their patients to allergologists at Flers' hospital. For patient with low probability to be allergic to amoxicillin, oral challenge at home does not seem to be dangerous.

KEY WORDS :
Allergy, penicillin, skin reaction, benign reaction, oral challenge, general practitioner