

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 juin 2019
Par Madame Lucie DEGOR**

**Démarche de prise en charge des
allergies médicamenteuses courantes**

Membres du jury :

Président :

Monsieur DINE Thierry, *Professeur de pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Pharmacien praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin.*

Directeur, conseiller de thèse :

Madame ROGER Nadine, *Maître de Conférences d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.*

Assesseurs :

Madame CARRIE Hélène, *Maître de Conférences en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille.*

Madame BARON Anne, *Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire de la pharmacie des Sarts à Mons-en-Baroeul.*



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03 20 96 40 40 - 📠 03 20 96 43 64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Thierry Dine, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie pour votre investissement envers mon travail.

A Madame Nadine Roger, un grand merci pour avoir acceptée de m'accompagner dans ce projet. Merci pour votre implication, votre soutien et vos précieux conseils au cours ces deux années de travail. Je vous remercie également d'avoir consacré de votre temps, pour me conseiller et me guider afin que je puisse réaliser cette thèse.

A Madame Hélène Carrié, pour l'intérêt que vous portez à ma thèse et pour avoir acceptée de siéger dans mon jury.

A Madame Anne Baron, merci d'avoir pris le temps de me transmettre votre savoir durant mon stage de sixième année. Je suis très heureuse que vous fassiez partie aujourd'hui des membres de mon jury de thèse. Merci de m'avoir appris à être le pharmacien que je suis.

A Baptiste, mon fiancé, merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour ton soutien tout au long de mes études et de m'encourager et m'accompagner pour cette soutenance à une semaine de notre mariage.

A mes parents qui m'apportent depuis toujours leur soutien et leur amour inconditionnel. Merci pour vos encouragements et vos attentions du quotidien. Merci d'être toujours présents pour moi.

A ma sœur et mon frère, merci pour tous ses moments partagés et pour veiller sur moi comme vous le faites avec autant d'amour.

A mes beaux-parents, beaux-frères, belles-sœurs et à ma nièce qui me soutiennent et m'encouragent dans tous les projets que je mène.

A toute l'équipe de la Pharmacie Centrale de Meudon-la-Forêt, pour me permettre d'exercer ce beau métier et pouvoir m'épanouir tous les jours.

A mes amis et à toute ma famille pour le bonheur et l'amour qu'ils m'apportent au quotidien.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	17
I. L'allergie médicamenteuse	19
A. Définition.....	19
1. L'hypersensibilité.....	19
2. L'allergie ou hypersensibilité allergique.....	19
B. Epidémiologie	20
C. Mécanismes.....	20
1. Classification de Gell et Coombs.....	20
2. Délais d'apparition.....	22
D. Facteurs de risques	23
1. Liés à la molécule.....	23
2. Liés à l'hôte	27
E. Symptomatologie.....	29
1. Urticaire.....	30
2. Angioœdème.....	31
3. Anaphylaxie.....	31
II. Prise en charge médicale.....	33
A. Diagnostic.....	33
B. Première consultation allergologique.....	35
C. Tests allergologiques.....	38
1. Questionnaire sur l'historique clinique.....	40
2. Tests cutanés.....	42
3. Explorations biologiques.....	47
4. Test de provocation.....	52
D. Protocoles de prise en charge	58
1. Eviction.....	58
2. Induction de tolérance	61
E. Applications aux classes médicamenteuses les plus utilisées à l'officine	64
1. Antibiotiques.....	64
2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	72

3. Paracétamol	76
III. Cas particulier de l'allergie à la pholcodine.....	77
IV. Rôle du pharmacien d'officine.....	81
A. Le pharmacien face à une suspicion d'allergie médicamenteuse	81
B. Le pharmacien face à une délivrance de médicament.....	83
Conclusion.....	85
Bibliographie.....	87

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire ENDA	93
Annexe 2 : Fiches récapitulatives remises au patient en cas d'éviction du médicament incriminé.....	96
Annexe 3 : Classes d'antibiotiques	99

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Réactions immunologiques provoquées par les médicaments	21
Tableau 2 : Caractéristiques des réactions haptènes / pro-haptènes, P-i concept et réactions pseudo-allergiques	25
Tableau 3 : Grades de sévérité d'un choc anaphylactique	32
Tableau 4 : Facteurs influençant la prise en charge par un allergologue	36
Tableau 5 : Facteurs de choix pour la réalisation d'un bilan allergologique.....	37
Tableau 6 : Items du questionnaire ENDA.....	41
Tableau 7 : Exemple de protocole de désensibilisation à l'Aspirine®.....	63
Tableau 8 : Nombre d'allergies rapporté par classe de bêta-lactamine	65
Tableau 9 : Risque de réaction croisée entre une pénicilline et les différentes classes de céphalosporines	69
Tableau 10 : Présence d'aminosides dans les préparations vaccinales	72
Tableau 11 : Résultats des tests cutanés pour une étude de cas de réaction croisée pholcodine - curares	78

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple d'urticaire	30
Figure 2 : Exemple d'angioœdème	31
Figure 3 : Arbre décisionnel de prise en charge à la suite des tests allergologiques	39
Figure 4 : Protocole de réalisation des tests cutanés	43
Figure 5 : Exemple de Patch test	44
Figure 6 : Exemple de Prick test	45
Figure 7 : Exemple d'IDR	46
Figure 8 : Tests biologiques utilisés en fonction du délai d'apparition de la réaction	49
Figure 9 : Allure de la courbe d'histamino-libération	51
Figure 10 : Arbre décisionnel pour le choix du protocole du test de réintroduction orale.....	57
Figure 11 : Exemple de fiche remise aux patients nécessitant l'éviction d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse	60
Figure 12 : Recommandations de prise en charge de suspicion d'allergie aux bêta- lactamines	66
Figure 13 : Structures générales des bêta-lactamines.....	67
Figure 14 : Démarche diagnostique des réactions allergiques aux bêtalactamines .	68
Figure 15 : Structure de la pholcodine	77
Figure 16 : Signes de gravité à rechercher rapidement devant toute suspicion d'allergie médicamenteuse	82

LISTE DES ABREVIATIONS

AAAAI	Académie Américaine d'Allergie, Asthme et Immunologie
ACAAI	Collège Américain d'Allergie, Asthme et Immunologie
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
CI	Contre-indication
COX	Cyclo-oxygénase
CRPV	Centre régional de Pharmacovigilance
DCI	Dénomination Commune Internationale
DMP	Dossier Médical Partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
DRESS	« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms »
EAACI	Académie Européenne d'Allergologie et Immunologie Clinique
ENDA	Réseau Européen d'Allergie Médicamenteuse
HLA	Antigènes des leucocytes humains
iCAALL	Collaboration Internationale sur l'Asthme, l'Allergie et l'Immunologie
ICON	Consensus International sur l'Allergie aux Médicaments
IDR	Intradermoréaction
IFN	Interféron
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M

IL	Interleukine
IV	Intraveineux
PGE	Prostaglandine E
p-i concept	« Pharmacological interaction with immune receptors »
PO	Per os (par voie orale)
SJS	Syndrome de Steven-Johnson
TC	Test cutanée
TCR	Récepteur des lymphocytes T
TP	Test de provocation
TPIM	Test de provocation par voie intra-musculaire
TPO	Test de provocation par voie orale
TRO	Test de réintroduction par voie orale
VIH	Virus de l'Immunodéficience humaine
VPN	Valeur Prédictive Négative
WAO	« World Allergy Organisation »

INTRODUCTION

L'allergie médicamenteuse est une thématique très répandue, qui fait parler d'elle aussi bien dans le milieu médical que dans le grand public.

C'est une pathologie largement rencontrée à l'officine puisqu'elle touche environ 7% de la population générale. (1) Pourtant, beaucoup de confusions sont faites et de fausses informations circulent en ce qui la concerne.

Une étude réalisée sur des enfants turcs, montre que 10% des enfants consultant pour une suspicion d'allergie médicamenteuse sont réellement atteints d'hypersensibilité médicamenteuse. (2)

Dans cette étude, il est également rapporté que les consultations concernaient essentiellement les classes de médicaments suivantes : les bêta-lactamines (54,5% des cas), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, 26,3%) et d'autres médicaments anti-infectieux (11,1%). (3) Bien que la plupart des médicaments présents sur le marché puissent entraîner des réactions allergiques, les réactions sévères sont rares mais inquiètent beaucoup les praticiens ainsi que les industriels de la santé du fait de leur impact sur la morbi-mortalité. (4)

Un médecin généraliste reçoit en moyenne sept patients par mois qui indiquent être atteints d'allergie médicamenteuse. Parmi ces consultations, 20% posent problème au praticien lors de l'élaboration d'une ordonnance : le patient rapporte une ou plusieurs allergie(s) (documentée(s) ou non) ce qui limite progressivement le praticien dans l'éventail thérapeutique pouvant être proposé. Cela peut devenir un vrai casse-tête gênant la recherche d'une thérapie adaptée au patient aussi bien pour les médecins que pour les pharmaciens. (5)

A cela s'ajoute un manque d'information et de formations des professionnels de santé sur le sujet. En effet, lors d'une étude réalisée sur des médecins généralistes de la région Rhône-Alpes, trois quarts des praticiens déclarent avoir un faible niveau de connaissance face à l'allergie médicamenteuse et 42,5% des praticiens étudiés déclarent une absence totale de formation en allergologie médicamenteuse. (5)

« The International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology » (iCAALL) déclare que : « Etiqueter à tort un patient comme ayant une

hypersensibilité médicamenteuse sur uniquement la foi de l'histoire clinique peut avoir de lourdes conséquences sur les choix thérapeutiques et est plus délétère pour le patient qu'un bilan allergologique complet. » (6)

Se pose ainsi la question suivante : quelle est la démarche à suivre lors de l'apparition de symptômes évocateurs d'une allergie suite à la prise d'un médicament et comment optimiser sa prise en charge ?

Dans un premier temps nous allons définir ce qu'est une allergie médicamenteuse. Dans un second temps, nous expliquerons comment la prendre en charge et dans un troisième temps nous présenterons la place du pharmacien d'officine face à un patient allergique.

I. L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

A. DEFINITION

1. *L'HYPERSENSIBILITE*

L'hypersensibilité médicamenteuse est définie par l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique comme étant une réaction dont la clinique ressemble à de l'allergie, mais dont le mécanisme n'a pas encore été étudié. Elle se compose de l'ensemble des réactions induites par un stimulus qui ne provoque pas de réaction chez des sujets normaux.

Elle regroupe :

- Les réactions d'hypersensibilité non allergique,
- Les réactions d'hypersensibilité allergique.

Le terme d'allergie médicamenteuse ne peut donc être utilisé qu'une fois le mécanisme immunologique démontré. Dans le cas contraire, on parle d'hypersensibilité non allergique. (7,8)

2. *L'ALLERGIE OU HYPERSENSIBILITE ALLERGIQUE*

« Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des réactions pathologiques liées à un mécanisme immunologique, et induites par une prise médicamenteuse. » (7)

La réaction allergique médicamenteuse est une réaction indésirable dirigée contre un médicament ou ses métabolites. (6) C'est une réaction imprévisible, elle n'est pas dose dépendante et peut apparaître même avec de très faibles quantités de médicaments. Les symptômes incriminés sont de nature très différente, ce qui la rend très complexe à diagnostiquer.

B. ÉPIDEMIOLOGIE

Il existe deux types d'effets indésirables aux médicaments : le type A est lié aux propriétés pharmacologiques du traitement alors que le type B est une réaction d'hypersensibilité à proprement parlé. Ici, nous allons nous intéresser uniquement au type B. Ces réactions de type B représentent 5 à 15% des effets indésirables des médicaments. (9,10)

La réaction allergique touche 10% des patients hospitalisés et 7% de la population générale. (1) Mais il y a une grande sous-déclaration des effets indésirables liés aux médicaments ce qui entraîne de grands écarts de résultats entre les différentes études.

Elle est la cause de 2 à 4% des hospitalisations. (11)

C. MECANISMES

La prédisposition allergique est multifactorielle et multi-génétique.

1. CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS

La réaction allergique fait intervenir des anticorps et/ou des cellules T activées. (6) Les médicaments peuvent induire tous les types de réactions, Gell et Coombs ont proposé la classification suivante :

Tableau 1 : **Réactions immunologiques provoquées par les médicaments**

(6,7,12)

Type	Dénomination	Effecteur	Physio-pathologie	Clinique	Chronologie
I	Allergie immédiate ou anaphylaxie	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique Angioœdème Urticaire Bronchospasme	1 à 6 heures après la dernière prise de la molécule
II	Allergie par cytotoxicité	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante du complément et des IgG	Cytopénie	5 à 15 jours après le début du traitement
III	Allergie par complexes immuns	IgM ou IgG et complément	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique Urticaires Vascularites	7 à 21 jours après le début du traitement
IVa	Allergie retardée	Th1 (IFN γ)	Inflammation monocytaire	Eczéma	1 à 21 jours après le début du traitement
IVb		Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculo-papuleux, DRESS	1 à plusieurs jours après le début du traitement pour l'exanthème 2 à 6 semaines après le début du traitement pour le DRESS syndrome
IVc		Cellule T cytotoxiques	Nécrose kératinocytaire médiée par les lymphocytes CD4 ou CD8	Exanthèmes maculo-papuleux et pustuleux Syndrome de Steven-Johnson (SJS) Nécrose épidermique	1 à 2 jours après le début du traitement pour l'exanthème 4 à 28 jours après le début du traitement pour le SJS et la nécrose épidermique
IVd		Cellules T	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	1 à 2 jours après le début du traitement

Les médicaments peuvent induire chacune de ces réactions soit individuellement soit simultanément, par exemple un même médicament peut induire une réaction de type I et une réaction de type IV en association. (13)

2. *DELAIS D'APPARITION*

a) Immédiat

Les symptômes de l'allergie immédiate apparaissent le plus souvent dans la première heure suite à la prise du médicament : de 2 à 3 minutes par la voie intraveineuse et de 30 à 120 minutes pour la voie orale. (9) Ils sont généralement représentés par une urticaire, un œdème de Quincke, une conjonctivite, une rhinite, un bronchospasme, des symptômes gastro-intestinaux ou une réaction anaphylactique. Elle est médiée par les anticorps spécifiques IgE. Cette réaction nécessite un premier contact avec la molécule pour sensibiliser les lymphocytes B et permettre la production des IgE par ces lymphocytes B. Lors du second contact les IgE présents sur les mastocytes et les polynucléaires basophiles vont se lier à la molécule ce qui entraîne la dégranulation de ces cellules. Cela libère des médiateurs de l'inflammation préformés et entraîne la production de nouveaux médiateurs. Ces médiateurs de l'inflammation sont la cause des symptômes ressentis par le patient.

b) Retardé

L'allergie retardée ou non-immédiate, quant à elle, apparaît plus d'une heure après la prise du médicament ; en pratique elle peut survenir plusieurs heures voire plusieurs semaines après la prise du médicament. Elle est médiée par les lymphocytes T et se présente le plus fréquemment sous la forme d'exanthème maculo-papulaire ou d'urticaire retardé. Plus rarement, on retrouve des vascularites, des toxidermies bulleuses, des pustuloses exanthématiques,... (6,14)

Les réactions immédiates correspondent à 34,9% des cas, et les réactions retardées à 65,1% des cas. (3)

D. FACTEURS DE RISQUES

1. LIES A LA MOLECULE

a) Immunogénicité des médicaments

Il existe plusieurs mécanismes expliquant l'immunogénicité des médicaments ; on peut classer les molécules en fonction de leur taille :

- Les molécules de plus de 1000 Dalton peuvent être directement immunogènes et induire directement une réaction ce qui est le cas par exemple de certaines hormones, de certaines enzymes,...
- Les autres molécules doivent induire une réponse immunitaire spécifique :
 - Via des liaisons covalentes avec les lymphocytes B ou les immunoglobulines :
 - Certaines molécules se fixent sur une protéine porteuse (haptène) et deviennent immunogènes. Cette réaction peut être rapide ou retardée. C'est le cas par exemple des bêta-lactamines qui sont intrinsèquement réactives.
 - D'autres subissent une réaction de métabolisme enzymatique (pro-haptène) ou non enzymatique (pré-haptène), par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les quinolones.
 - Via des liaisons non covalentes entre un récepteur des lymphocytes T (le TCR) ou une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité et un médicament. Cette réaction se fait sans présentation antigénique par la cellule présentatrice de l'antigène. Cette réaction s'appelle le « p-i concept » : « *pharmacological interaction with immune receptors* ». C'est une réaction qui a lieu rapidement après la prise du médicament (habituellement dans les 10 minutes) et qui ne fait pas intervenir de

réaction immunologique. Cette réaction est notamment observée lors de la prise d'AINS ce qui induit de l'urticaire, des angioœdèmes ou une crise d'asthme. (9,15–17)

- Enfin, il existe des réactions dites pseudo-allergiques qui ne sont pas des réactions immunitaires à proprement dites. Elles induisent des symptômes pouvant faire penser à de l'allergie mais ce ne sont pas des allergies. Leur mécanisme d'action n'est pas clair ; il nécessiterait l'activité de médiateurs de l'inflammation via l'activation de mastocytes.

Parmi les médicaments, certains sont plus susceptibles d'induire ces réactions par leur capacité d'agir en tant qu'haptènes, que pro-haptènes ou d'induire une liaison covalente à certains récepteurs immunitaires. (18)

Tableau 2 : **Caractéristiques des réactions haptènes / pro-haptènes, P-i concept et réactions pseudo-allergiques** (17)

	Réactions allergiques haptènes / pro-haptènes	P-i concept	Réaction pseudo-allergique
Symptômes	Anaphylaxies, urticaires, angioedèmes, exanthèmes, hépatites, néphrites	Exanthèmes, hépatites, syndrome de Steven-Jonson, DRESS syndrome	Réactions respiratoires, cutanées ou anaphylactiques
Délai d'apparition des symptômes	Réaction via les IgE : rapide (<5min) Réaction via les lymphocytes T : plusieurs jours ou semaines	Plusieurs jours ou semaines	Plusieurs minutes ou heures
Sensibilisation préalable	Nécessaire (peut se faire via des réactions croisées avec des composants de l'environnement)	Pas nécessaire	Pas nécessaire
Prédictibilité via le phénotype HLA	Non	Souvent possible	
Tests cutanés	Positifs	Positifs	Négatifs
Possibles réactions croisées	Fréquentes	Fréquentes	
Désensibilisation	Possible	Résultats discordants	Résultats discordants

L'immunogénicité des médicaments est donc liée à la structure chimique de la molécule cible mais elle peut également être liée aux molécules porteuses qui permettent la reconnaissance d'un médicament en tant qu'haptène. En effet, lors d'une étude sur l'Amoxicilline, l'utilisation de différents sérums, *in vitro*, a montré des résultats différents en fonction du sérum utilisé. La transformation d'une molécule en haptène est très complexe et fait intervenir différentes molécules porteuses qui ne sont pas encore toutes connues. Cette réaction serait une des explications de sous-diagnostic lors des tests immunologiques. (19)

b) Modalité d'administration des médicaments

Les modalités de prise des médicaments influent sur la survenue de la réaction allergique : l'utilisation continue de la molécule entraînerait un risque moindre de développer une allergie en comparaison avec une utilisation intermittente et répétée.

De plus, la voie d'administration joue un rôle important, en effet, la voie parentérale est considérée comme la voie la plus immunogène, bien que la voie cutanée soit aussi une voie importante de sensibilisation. (1,15)

Enfin, l'exposition préalable au médicament constitue un facteur de risque de développer une réaction. Par exemple, la fréquence de positivité des tests cutanés chez des patients n'ayant jamais reçu de pénicilline sera 10 fois inférieure à celle chez des patients en ayant déjà reçu. (20)

2. *LIES A L'HOTE*

a) Facteurs environnementaux

L'influence des facteurs environnementaux est essentiellement décrite dans les réactions allergiques retardées. Nous pouvons prendre l'exemple de l'apparition d'un rush lors d'une infection virale. Cela est très fréquent suite à la prise d'amoxicilline parallèlement à une infection virale de type Epstein Barr ou tout virus de la classe Herpès. (21) Cela s'explique par une interaction entre le médicament sous forme hapténique et le composant viral qui entraîne une réaction immunitaire. (6) Dans ce cas particulier, la réintroduction de la molécule est généralement bien tolérée ce qui permet de faire le diagnostic différentiel. Le rôle du médecin est alors « d'expliquer que les agents infectieux utilisent les voies (cellules et/ou médiateurs) de l'inflammation allergique, et que le médicament n'est pas la cause de la réaction ayant motivé la consultation ». (7)

Cette théorie est aussi discutée à propos des personnes séropositives, celles-ci sont 10 à 100 fois plus concernées par les allergies médicamenteuses. Cela serait dû à des anomalies de l'immunorégulation. (7)

b) Sexe

Les études de Demoly et al. (1) observent une prévalence plus importante des réactions allergiques chez les femmes (65-70%) que chez les hommes (30-35%). Les femmes sont donc deux fois plus touchées en moyenne par les réactions allergiques que les hommes. Cela peut notamment s'expliquer par le fait qu'elles sont plus sensibles aux effets indésirables des médicaments. (18)

c) Age

La réaction allergique toucherait moins fréquemment les enfants comparés aux adultes et la part de faux diagnostics est plus élevée dans la population pédiatrique : le diagnostic est 1,5 fois plus souvent infirmé chez les enfants que chez les adultes. (2) Cela peut être dû notamment à l'existence de maladies virales chez l'enfant entraînant des éruptions cutanées comme par exemple la roséole. (22)

Parmi la population pédiatrique, d'après l'étude de Zambonino et al. (14) portant sur des enfants de 1 à 14 ans, les patients dont les tests reviennent positifs sont significativement plus âgés (6 ans) par rapport aux patients dont les tests reviennent négatifs (4 ans).

d) Prédisposition génétique

Le terrain génétique est un point majeur dans les allergies. Il intervient aussi bien dans les réactions immédiates que dans les réactions retardées.

Les études de Böhm et Garvey (23,24) ont mis en évidence un lien entre la prédisposition génétique et les toxidermies sévères et DRESS syndrome dans les réactions retardées. Par exemple, 5 à 8% des patients traités par abacavir présentent un DRESS syndrome ; celui-ci serait associé à la présence de l'allèle HLA de classe B*5701. Mais ce ne serait pas le seul facteur car 50% des patients traités par abacavir et porteurs de cet allèle n'ont pas développé de DRESS syndrome. Ces études ont permis une recherche systématique de l'allèle HLA B*5701 avant toute prescription d'abacavir.

Dans les réactions immédiates, nous pouvons prendre l'exemple des études de Guérant-Rodriguez et al. (24) qui montrent une relation entre les réactions allergiques immédiates aux bêta-lactamines et des polymorphismes génétiques codant pour IL13 et IL4RA.

Les gènes impliqués dans les réactions allergiques sont extrêmement nombreux et sont tous susceptibles de prédisposer le patient à une allergie via un polymorphisme. (9)

L'objectif des études actuelles est de créer des groupes de patients afin de mettre en place des techniques de dépistage pour les réactions graves et ainsi standardiser les phénotypes de pathologies. (9)

e) Terrain atopique

Contrairement aux idées reçues, le terrain atopique (predisposition à produire une grande quantité d'immunoglobuline E contre les allergènes de l'environnement) ne semble pas avoir une incidence sur la survenue d'une hypersensibilité allergique médicamenteuse mais celle-ci pourrait être plus grave. (12,15,25)

Exception : les AINS dont le terrain atopique influe sur l'apparition de réaction suite à la prise de ces médicaments. (26)

E. SYMPTOMATOLOGIE

Les symptômes liés à l'hypersensibilité médicamenteuse sont divers. On retrouve le plus souvent des réactions cutanées pour 97% des patients avec notamment des urticaires et/ou œdèmes ainsi que des exanthèmes maculo-papuleux, puis des réactions anaphylactiques pour 11,6% des cas, puis des réactions gastro-intestinales (4%), des réactions cardio-vasculaires (6,6%) et respiratoire (5,1%). (3)

1. *URTICAIRE*

Il existe deux types d'urticaire :

- L'urticaire superficielle localisée au derme,
- L'urticaire profonde, angioœdème ou œdème de Quincke peut atteindre le derme ainsi que l'hypoderme. (8)

L'urticaire superficielle est le symptôme le plus fréquemment rencontré lors d'une allergie médicamenteuse. Elle se présente sous forme de plaques cutanées fugaces érythémateuses et papuleuses à centre blanc. Ces plaques sont prurigineuses et migratrices. Elles apparaissent généralement dans les minutes suivant la prise du médicament et peuvent persister jusque 24 heures suivantes. En cas d'urticaire sévère, la durée peut atteindre plusieurs jours ou semaines. (27)

Figure 1 : **Exemple d'urticaire** (28)



2. ANGIOEDEME

L'angioœdème est un œdème de la peau et des muqueuses, d'apparition lente. Il est généralement localisé au niveau de la face, des lèvres, de la muqueuse orale ou des organes génitaux mâles. Il n'est pas prurigineux ni érythémateux mais peut provoquer une sensation de tension de la peau. Il devient dangereux quand il atteint le larynx et le pharynx. Il régresse généralement entre deux et cinq jours. (27)

Figure 2 : **Exemple d'angioœdème** (28)



3. ANAPHYLAXIE

Le choc anaphylactique est une réaction immunologique médiée principalement par l'histamine qui se définit par deux composantes :

- Une insuffisance circulatoire aiguë qui entraîne un ralentissement de la perfusion tissulaire et l'incapacité à assurer un transport d'oxygène suffisant ce qui entraîne une hypo-perfusion tissulaire,
- Associée à une hypotension artérielle. (8)

Le choc anaphylactique est une réaction de type I d'après la classification de Gell et Coombs qui est médiée par les immunoglobulines de type E après sensibilisation préalable du patient. Elle est à différencier du choc anaphylactoïde (appelé aussi hypersensibilité non-allergique) qui lui, n'est pas médié par les immunoglobulines E et qui ne nécessite pas de sensibilisation préalable.

Cette réaction apparaît quelques minutes jusqu'à 2h après l'introduction de l'agent et se manifeste via différents symptômes :

- Malaise général,
- Manifestations respiratoires et cardiovasculaires,
- Manifestations digestives,
- Manifestations cutanéomuqueuses.

Les premiers signes à apparaître sont souvent les signes cutanés. Le prurit palmo-plantaire ou des muqueuses oropharyngées sont souvent annonciateurs d'un choc anaphylactique. (8)

Le choc anaphylactique peut être classé en différents grades en fonction de sa gravité (8) :

Tableau 3 : **Grades de sévérité d'un choc anaphylactique**

Grade de sévérité	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux : érythème généralisé, urticaire localisée avec ou sans angioœdème
II	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale sévère : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs
IV	Arrêt cardiaque

II. PRISE EN CHARGE MEDICALE

Une approche standardisée est difficile pour la prise en charge d'une allergie médicamenteuse du fait de l'importante variabilité des molécules, des patients et de leur environnement. Un document de Consensus International (ICON) sur l'Allergie aux Médicaments a tout de même été publié en 2014 par « The International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAALL) », formé en 2012 par l' « European Academy of Allergology and Clinical Immunology » (EAACI), par l' « American Academy of Allergy Asthma and Immunology » (AAAAI), par l' « American College of Allergy, Asthma and Immunology » (ACAAI), et par le « World Allergy Organisation » (WAO). (6)

A. DIAGNOSTIC

Lors d'une réaction clinique, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'imputabilité du médicament. Cela repose sur deux critères :

- Chronologiques :
 - Délai entre la prise du médicament et l'apparition de symptômes ;
 - Evolution après l'arrêt du médicament ;
 - Réaction en cas de reprise du médicament.
- Sémiologiques :
 - Symptômes évocateurs d'allergies ;
 - Présence des facteurs favorisants ;
 - Autres explications possibles au développement de symptômes ;
 - Résultats d'examens complémentaires. (20)

Une fois le niveau d'imputabilité établi, le médecin peut commencer la démarche diagnostique.

Le diagnostic d'allergie médicamenteuse se déroule différemment en fonction du délai entre la réaction et la prise en charge du patient. Si celui-ci est pris en charge au stade aigu, le médecin réalise un diagnostic différentiel pour savoir si les symptômes apparus sont bien dus à une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse ou s'ils sont dus à une autre cause. Pour cela, le médecin s'appuie sur :

- L'anamnèse des précédentes expositions et de leur tolérance ou non ;
- La clinique ;
- Une analyse sanguine pouvant montrer des complications hépatiques ou rénales ainsi qu'une hyper-éosinophilie. (29)

Si le diagnostic est posé après rémission des symptômes, le médecin s'appuie sur un questionnaire détaillé de l'évènement, des tests cutanés, des analyses sanguines et/ou des tests de provocation orale comme nous le verrons ultérieurement. (29)

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse est difficile à poser, notamment à cause des facteurs suivants :

- L'intensité et la clinique des manifestations sont très variables ;
- Un manque de connaissance des mécanismes de l'allergie ;
- La classification de Gell et Coombs est incomplète ; elle n'explique pas certaines allergies communes (exemple : les exanthèmes) ni certaines réactions sévères (exemple : le syndrome de Lyell) ;
- L'absence de standardisation des tests allergologiques. (29)

De plus, ces tests présentent un taux élevé de faux négatifs qui peuvent s'expliquer par :

- Le fait que les réactions virales peuvent induire des exanthèmes similaires à ceux apparaissant lors de réactions allergiques (14) ;
- L'histaminolibération non spécifique des mastocytes ou des polynucléaires basophiles induite par les opiacés, les produits de contraste iodés et la vancomycine ; (10)
- L'accumulation de bradykinine induite par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;

- L'activation de la synthèse de leucotriènes par interaction avec le métabolite de l'acide arachidonique, retrouvée avec l'Aspirine® et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- L'action pharmacologique de certains médicaments induisant un bronchospasme (les bêta-bloquants par exemple) (6,7) ;
- L'allergie alimentaire peut aussi être mise en cause car les médicaments sont le plus souvent pris en même temps qu'un repas ; (30)
- Une perte de sensibilité aux réactions de type 1 de la classification de Gell et Coombs au fil du temps. (31,32)

Le diagnostic, bien que difficile à poser, est une étape importante dans la prise en charge de l'allergie médicamenteuse. En effet, celle-ci détermine si le patient pourra ou non reprendre le médicament. Pour faciliter le diagnostic, des tests allergologiques sont proposés. Ils seront abordés ultérieurement.

B. PREMIERE CONSULTATION ALLERGOLOGIQUE

Lors de la prise en charge d'une suspicion d'allergie, le médecin généraliste est souvent le premier interlocuteur du patient. En fonction de son observation clinique et de l'interrogatoire patient, il peut être nécessaire d'orienter celui-ci vers un allergologue.

Le point important de cette première visite chez le médecin généraliste est de différencier la réaction allergique grave de la réaction allergique bénigne.

En effet, à la suite d'une réaction d'hypersensibilité bénigne, une éviction du médicament n'est pas nécessaire dans la majorité des cas. Plus de la moitié des réactions d'hypersensibilités bénignes sont non allergiques. Une étude réalisée sur 376 médecins généralistes de la région Rhône-Alpes, montre que 75% de ces médecins ont connaissance de ce fait. Mais dans la pratique, 81,2% ne réintroduisent pas le médicament et une éviction définitive d'emblée est pratiquée. Cela s'explique notamment par l'anxiété des médecins généralistes face à « l'allergie médicamenteuse », ce sentiment est ressenti par près de 50% des médecins généralistes inclus dans cette étude. (5)

A l'inverse, lors d'une réaction sévère une consultation allergologique est recommandée pour documenter l'allergie. Or, uniquement 56% de ces praticiens font appel à un allergologue dans ces situations et ils contre-indiquent d'office le médicament suspecté. (5)

Lors de cette étude concernant les médecins généralistes, différents facteurs influençant le recours à l'allergologue ont été mis en évidence :

Tableau 4 : **Facteurs influençant la prise en charge par un allergologue** (5)

Facteurs limitant le recours à l'allergologue	Facteurs motivant le recours à l'allergologue
Difficulté d'accès des allergologues	Nécessité de reprendre le médicament
Refus des patients	Demande émanant du patient
Absence de confiance dans les tests allergologiques pratiqués	Réaction grave
	Présence de plusieurs réactions limitant le panel thérapeutique

L'orientation vers un l'allergologue n'est proposée que dans 55,9% des cas par les médecins généralistes. A cela s'ajoute le refus de certains patients, ce qui laisse qu'une très faible proportion de patients ayant recours à une consultation allergologique. Cela est regrettable car suite à l'exploration allergologique, 90% des patients ne sont pas diagnostiqués allergiques et pourraient bénéficier d'une réintroduction du médicament. (5)

Nous verrons certaines pistes améliorant la prise en charge du patient lors de cette première visite chez le médecin généraliste. Lors d'une consultation dédiée, le médecin généraliste doit interroger le patient sur les éléments suivants :

- Ses antécédents, qu'ils soient personnels ou familiaux, de réaction allergique médicamenteuse,
- La chronologie des évènements,
- La clinique de la réaction,
- La recherche d'autres facteurs déclenchants possibles.

Le praticien peut alors s'orienter vers une suspicion ou non d'allergie. Il expliquera au patient ce qu'est une allergie et comment se déroule la prise en charge par un allergologue pour confirmer le diagnostic. Il mettra notamment l'accent sur le déroulement des tests allergologiques et l'intérêt de poser un diagnostic dans la prise en charge. Après discussion avec le patient, le médecin décidera de la nécessité ou non d'orienter le patient vers une consultation allergologique. Pour cela, il s'appuiera sur la volonté du patient, l'évaluation des bénéfices et des risques et sur le doute possible à la pose du diagnostic.

« The International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology » (iCAALL) a proposé des recommandations destinées aux médecins généralistes pour savoir quand orienter le patient vers une consultation allergologique :

Tableau 5 : **Facteurs de choix pour la réalisation d'un bilan allergologique**

Orientation vers une consultation allergologique	Non orientation vers une consultation allergologique
Le médicament est nécessaire au patient et il n'existe pas d'alternative aussi efficace avec un rapport bénéfice/risque positif pour la réalisation des tests	Pas de lien entre la survenue de la réaction et la prise du médicament
Si le patient a déjà présenté des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sévère à d'autres médicaments	Réaction due à une autre cause que l'allergie (virale, urticaire chronique,...)

C. TESTS ALLERGOLOGIQUES

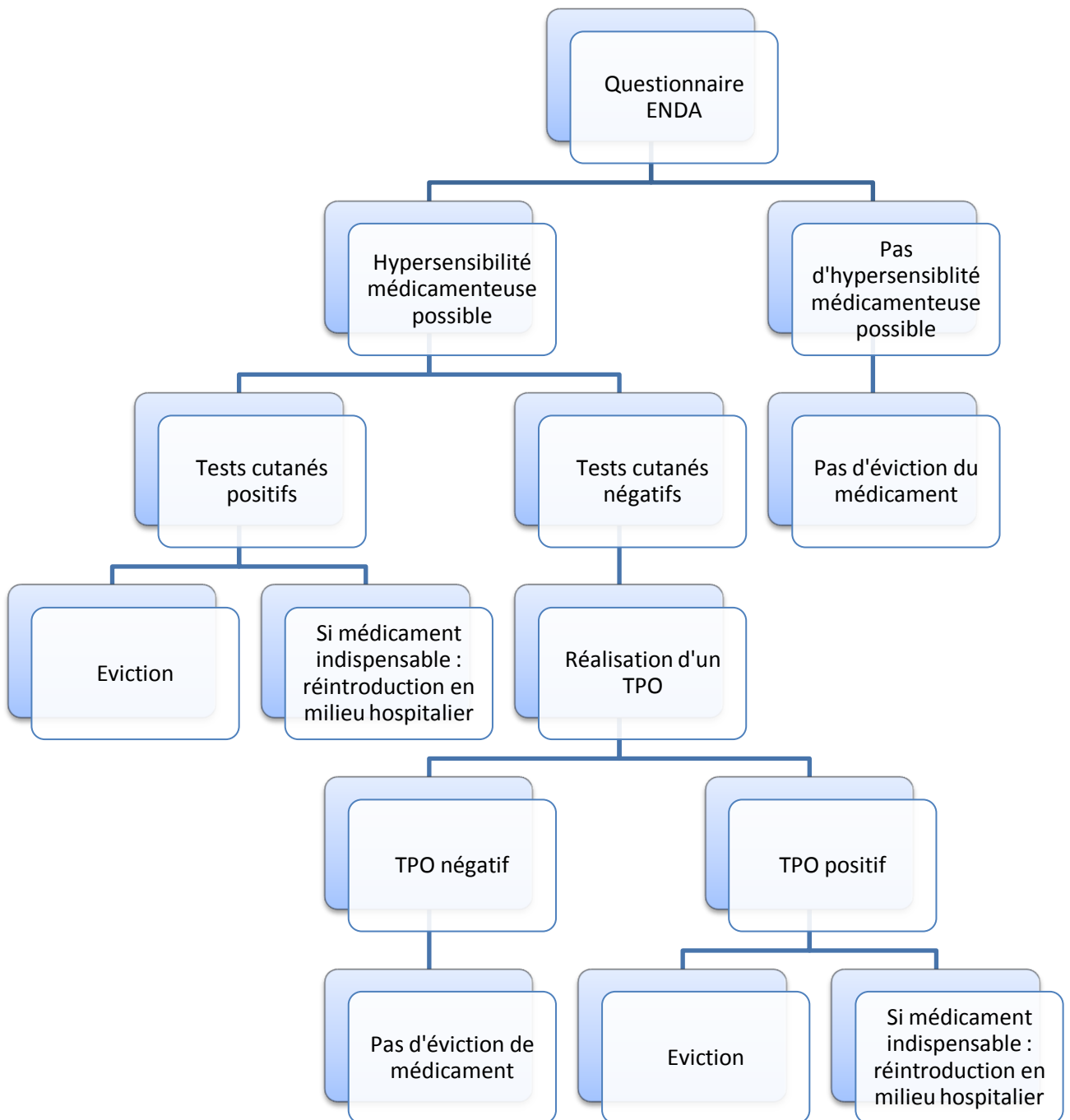
Une procédure de standardisation des tests a été mise en place en Europe par l'ENDA (« European Network of Drug Allergy ») ainsi que par l'EAACI (« European Academy of Allergy and Clinical Immunology »). Ces recommandations suivent le plan suivant :

- Un questionnaire standardisé ;
- Un dosage des IgE (uniquement pour les réactions immédiates) ;
- Des tests cutanés ;
- Un test de provocation orale (uniquement si les tests cutanés sont négatifs).

Le bilan allergologique doit se faire minimum un mois après la réaction médicamenteuse d'après les recommandations de l'ENDA, mais par mesure de précaution certains services d'allergologie préconisent 6 semaines avant de faire ses tests.

Le protocole de prise en charge que je vais vous présenter est celui réalisé au sein du service de pneumologie et immuno-allergologie de l'hôpital Albert Calmette du CHRU de Lille.

Figure 3 : **Arbre décisionnel de prise en charge à la suite des tests allergologiques**



Ces tests se font en l'absence de contre-indications et en fonction de leur disponibilité. Les bilans biologiques ne font pas partie des tests de première intention lors du diagnostic d'allergie médicamenteuse. Ils sont utilisés uniquement en cas de doute ou si certains tests ne sont pas disponibles pour conforter le diagnostic.

1. *QUESTIONNAIRE SUR L'HISTORIQUE CLINIQUE*

L'ENDA a élaboré un questionnaire standardisé pour tous les pays européens (cf Annexe 1) reprenant des données cliniques sémiologiques et chronologiques de la réaction.

Ce questionnaire permet de savoir :

- Si les symptômes de la réaction peuvent être dus à une allergie médicamenteuse ;
- Quel médicament peut être la cause de cette réaction. (29)

Ce questionnaire est rempli en 5 à 6 minutes et est une vraie aide au diagnostic. Il est utilisé aussi bien durant l'épisode allergique, qu'en période de rémission.

Grace à ce questionnaire, nous pouvons reconstituer tout l'historique clinique de la réaction. Il est structuré de la manière suivante :

Tableau 6 : **Items du questionnaire ENDA**

Item	Contenu
Réaction médicamenteuse	<ul style="list-style-type: none"> • Nom des médicaments pris • Symptômes lors de la crise • Facteurs favorisants • Evolution de la crise ainsi que sa durée • Localisation des symptômes • Médicaments repris depuis sans problème • Nom, posologie, durée, voie du traitement • Prise antérieure de ce médicament • Traitement de la crise
Histoire personnelle	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes observés sans le médicament incriminé • Antécédents médicaux • Allergies diverses • Réactions médicamenteuses lors de chirurgie ou de vaccination
Histoire familiale	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie dans la famille
Tests diagnostiques	<ul style="list-style-type: none"> • Résultats de l'analyse sanguine lors de la crise • Résultats des tests réalisés après l'épisode
Conclusions	<ul style="list-style-type: none"> • Type de réaction • Probabilité • Déclaration au CRPV • Remarques

Un questionnaire bien mené permet une meilleure prise en charge du patient. En effet, ce questionnaire permet d'orienter le clinicien sur les tests allergologiques à effectuer.

L'anamnèse du patient ou de ces proches est primordiale. Souvent et malheureusement, les patients évoquent une allergie médicamenteuse survenue dans l'enfance mais sans en connaître les détails. Leur carnet de santé indique « allergie à la pénicilline » sans aucune précision (âge de survenue, molécule administrée, manifestation clinique).

2. TESTS CUTANES

Ces tests sont les premiers réalisés lors d'une démarche allergologique et leurs résultats permettent d'orienter la suite de la prise en charge. Ils ont pour avantage d'être rapides, de réalisation simple, peu coûteux et présentent un faible risque d'effets indésirables (2,3% des patients ayant eu un test positif aux pénicillines ont fait une réaction systémique). Ainsi ces tests peuvent être réalisés en cabinet de ville par un allergologue sauf en cas de risque anaphylactique modéré à sévère où il est préférable de les réaliser en hospitalisation de jour. Ils sont aussi réalisés à l'hôpital lorsque le médicament incriminé n'est pas disponible en officine de ville. (33)

Ces tests ne peuvent être réalisés pour tous les médicaments car certaines réactions allergiques sont dues à un métabolite et non au médicament lui-même. En cas de réalisation de ces tests, ceux-ci reviendraient forcément négatifs même si l'allergie est présente. Il est donc nécessaire de réaliser un test de provocation par la suite pour poser le diagnostic. (6)

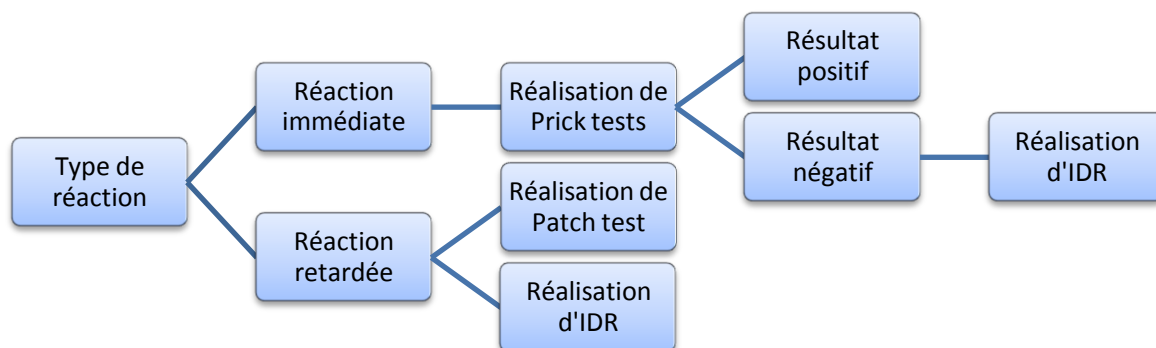
Pour certains médicaments comme les quinolones ou les macrolides, ces tests ne sont pas de bons indicateurs du fait de leur mauvaise sensibilité, à l'inverse des pénicillines ou des curares dont la valeur prédictive est bonne. (22,34)

Des recommandations sont données pour la réalisation de ces tests : elles comprennent notamment la liste des molécules pouvant être dosées et les doses recommandées pour la réalisation des tests.

Une étude réalisée sur des enfants montre que sur 100 enfants ayant réalisé ces tests, seuls 4 ont eu un test positif. Cette étude indique aussi que ces tests sont plus souvent positifs chez les enfants ayant rapporté des cas d'urticaire ou d'angioœdème en comparaison avec les autres symptômes observés lors de réaction allergique. (3)

Il existe différents types de tests cutanés. Le choix du test sera fonction des manifestations cliniques développées par le patient.

Figure 4 : **Protocole de réalisation des tests cutanés**



Lors d'une consultation en cabinet allergologique ou en hospitalisation de jour, les tests cutanés sont réalisés à la suite du questionnaire de l'ENDA en cas de suspicion d'allergie médicamenteuse.

Avant leur réalisation, des paramètres sont à vérifier. Il est important de s'assurer que le patient soit bien à jeun, ce qui permet de limiter le risque d'interférence de l'alimentation sur le test (en cas d'allergie à un aliment pris avant le test par exemple). Il faut aussi s'assurer que le patient ait bien suivi les recommandations suite à l'arrêt de certains médicaments. En effet, les corticoïdes, les antihistaminiques ainsi que les bêtabloquants doivent être arrêtés 5 jours avant le début des tests. En cas de non-arrêt de ces médicaments, le test ne peut pas avoir lieu car le risque encouru est trop important : ces médicaments peuvent cacher les premiers signes de réaction allergique. Le patient peut alors faire une grave réaction sans que les prémices de celle-ci ne soient apparues ce qui retarde la prise en charge du patient. Dans certains cas, les patients sont autorisés à prendre leurs médicaments si ceux-ci sont indispensables à la bonne prise en charge du patient.

Un sujet sous bêtabloquant suite à une greffe cardiaque ne doit pas arrêter son traitement par bêtabloquant. Dans ce cas la surveillance clinique devra être augmentée.

Suite à ces différentes investigations, une auscultation du patient est entreprise avant le démarrage du test : prise de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, auscultation cardio-pulmonaire, prise de la saturation en oxygène et prise du débit expiratoire de pointe. La normalité de ces données permet de débiter les tests cutanés.

a) Patch test

Figure 5 : Exemple de Patch test (28)



Les patchs tests sont utiles lors de réaction d'hypersensibilité retardée pour mettre en évidence une réaction allergique de type IV. (6)

On utilise la même forme galénique que celle ayant induit la réaction suspectée. Leur spécificité est importante mais leur sensibilité est inférieure à 70%. (13)

Ils consistent en l'imprégnation d'un disque par l'allergène suspecté. Ce disque est ensuite déposé sur le dos du patient, recouvert d'un pansement occlusif pendant 24 à 48 heures. Une lecture à 48 voire 72 heures est faite. Le test est positif s'il y a présence d'une réaction érythémateuse, vésiculeuse et prurigineuse. (35)

En plus des allergènes incriminés, deux témoins positif et négatif sont testés :

- Témoin positif : histamine ou codéine ;
- Témoin négatif : liquide de dilution des allergènes.

b) Prick test

Figure 6 : Exemple de Prick test (28)



Lors d'une réaction immédiate, ce sont les premiers tests réalisés du fait de leur faible coût, de leur facilité de mise en œuvre, de leur rapidité et de leur grande spécificité. (6)

Ils mettent en évidence la présence d'IgE spécifiques anti-médicament incriminé. Ces IgE fixées à la membrane mastocytaire lient la molécule active d'où activation du mastocyte et libération des médiateurs préformés notamment vaso-actifs à l'origine d'une réaction œdémateuse, érythémateuse et prurigineuse.

Le principe de ces tests est de déposer une goutte de suspension à base du médicament incriminé et de piquer au travers de celle-ci avec une pointe de 1 mm pour le faire pénétrer dans le derme. Les dépôts sont faits le plus souvent sur la face antérieure du bras ou dans le dos.

Deux témoins positif et négatif sont testés :

- Témoin positif : histamine ou codéine ;
- Témoin négatif : liquide de dilution des allergènes.

La réaction débute en général 5 minutes après l'introduction de l'allergène et est maximale au bout de 20 minutes. La lecture se fait donc le plus souvent à 15-20 minutes, mais elle peut aller jusqu'à 24 à 72 heures pour les réactions retardées. (20)

La réaction est positive si :

- Le témoin négatif n'a pas réagi et le témoin positif a réagi ;
- Il y a apparition d'une papule d'une taille supérieure ou égale à celle du témoin positif, entourée d'un érythème prurigineux. (35)

Ces tests sont considérés comme sûrs car ils délivrent moins de 0,1 μ L de solution ce qui n'est pas suffisant pour induire un pontage d'IgE qui est le déclencheur de la réaction allergique. (36) En général, on utilise les dilutions suivantes pour les prick tests : 1/100 et 1/10.

En cas de réaction grave, c'est-à-dire choc anaphylactique ou réaction cutanée sévère, le test utilisera des produits encore plus dilués. (20)

c) Intradermoréaction

Figure 7 : Exemple d'IDR (28)



Ce sont des tests de deuxième intention lors des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse immédiate. Ils sont réalisés uniquement si les prick tests sont négatifs. Leur sensibilité est supérieure à celle des prick tests.

Ils sont également utiles lors de réactions retardées, où la lecture du test se fait de manière plus tardive. (6)

Différentes injections sont faites :

- Témoin positif : histamine ou codéine ;
- Témoin négatif : liquide de dilution des allergènes ;
- Ainsi que différentes dilutions du produit : 1/100, 1/10 puis pur.

Le but est d'injecter 0,02 à 0,05mL du médicament incriminé afin d'avoir une papule exploitable (environ 3 mm de diamètre). En cas de réaction grave, c'est-à-dire choc anaphylactique ou réaction cutanée sévère, le test utilisera des produits plus dilués. (20)

La lecture du test se fait le plus souvent à 15-20 minutes, mais elle peut aller jusqu'à 24 à 72 heures pour les réactions retardées. (20)

On considère la réaction positive si :

- Le témoin négatif n'a pas réagi et le témoin positif a réagi ;
- La taille de la papule et de l'érythème est supérieure ou égale à celle du témoin positif. (36)

3. EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

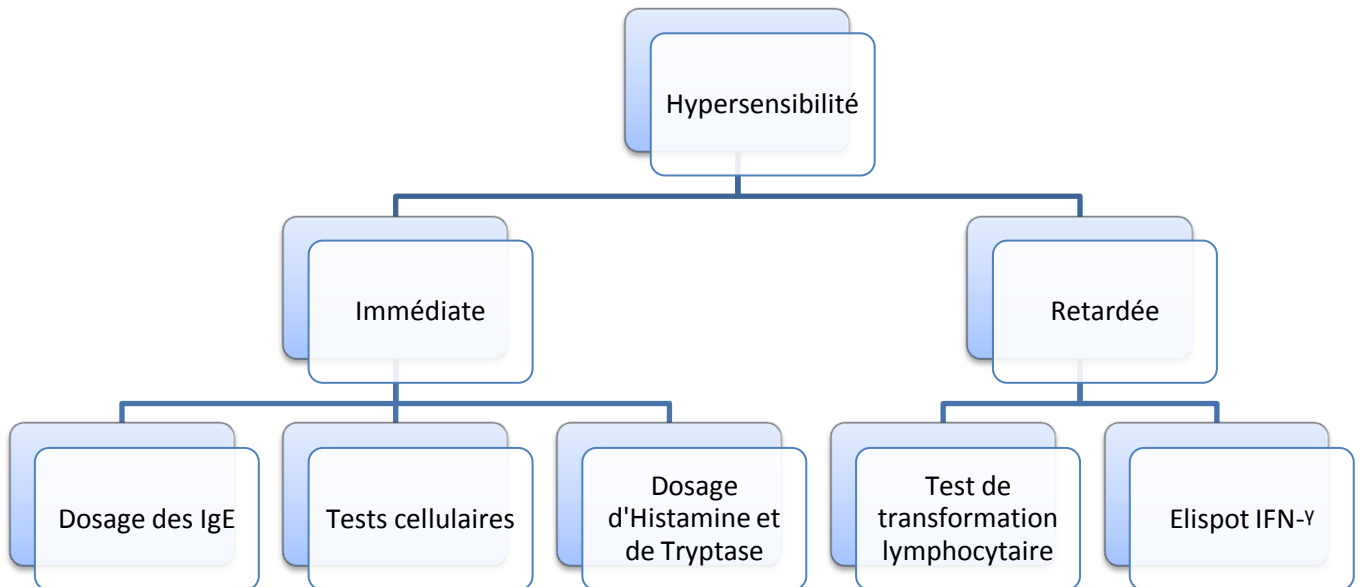
Ces tests bien que peu sensibles, sont utilisés pour conforter un diagnostic douteux. Ils ne sont pas utilisés en première intention lors d'un diagnostic de réaction allergique car leurs mécanismes ne sont pas suffisamment validés, de plus ils ne sont pas disponibles pour tous les médicaments. (6) Leur seule positivité ne suffit pas à poser un diagnostic. Ils sont fréquemment utilisés lors de réactions immédiates du fait de leur faible coût, de leur facilité d'utilisation et de l'absence de risque comparé aux tests *in vivo*. Mais ils ont pour inconvénient d'avoir beaucoup de faux-positifs. (14)

Ils permettent d'appréhender :

- L'intensité de la réaction : ils peuvent notamment aider à poser le diagnostic de DRESS (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ») lors d'une éruption cutanée associée à un exanthème maculopapuleux très étendu, une forte fièvre, une infiltration lymphocytaire du visage ou une polyadénopathie. Ce diagnostic se réalise via une numération de formule sanguine, un bilan hépatique et un bilan rénal qui montreront une hyperéosinophilie associée à une atteinte hépatique et rénale. De même, les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell se font via un bilan hydroélectrolytique s'il y a présence de bulles et/ou d'atteintes extensives des muqueuses.
- Le mécanisme immunologique : cela est notamment utilisé lors d'une réaction anaphylactique déclenchée lors d'une anesthésie. L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) recommande un dosage sanguin de l'histamine ainsi que de la tryptase lors de ces réactions. Ce dosage doit se faire, dans l'idéal, une heure après le début de la réaction. Des tests négatifs n'excluent pas un diagnostic de réaction anaphylactique mais un taux fortement positif permet d'appuyer celui-ci. Cependant, il est préférable d'être prudent notamment avec les femmes enceintes ainsi que les patients traités par héparine pour lesquels les faux-négatifs sont très fréquents.
- L'allergène incriminé : ces tests permettent de connaître le statut IgE-médié ou non de la réaction, ainsi que d'explorer les possibles allergies croisées entre différents médicaments. Ils permettent notamment d'orienter le diagnostic en cas de prise concomitante de plusieurs médicaments lors de la réaction. (7)

Différents tests sont utilisés en fonction du délai d'apparition de la réaction : (30)

Figure 8 : **Tests biologiques utilisés en fonction du délai d'apparition de la réaction**



Ainsi les marqueurs biologiques sont peu utilisés pour le diagnostic d'allergie médicamenteuse. Aujourd'hui les études se tournent surtout sur l'étude de l'activation de marqueurs présents à la surface des polynucléaires basophiles par cytométrie de flux. Parmi ces marqueurs notamment le CD63 et le CD203c. (7)

a) **Dosage de l'histamine et de la tryptase**

- L'histamine est une petite molécule libérée par les polynucléaires basophiles et mastocytes lors d'une réaction allergique IgE-médiée. Cette molécule peut être dosée lors d'une hypersensibilité allergique. Pour cela, il est nécessaire de pratiquer la prise de sang au pic de libération de cette molécule, c'est-à-dire dans les 5 à 30min pour les allergies peu sévères ou dans les heures qui suivent la réaction pour les allergies plus sévères. Mais il est nécessaire d'être vigilant quant à l'interprétation de ce dosage car le polynucléaire basophile peut libérer de l'histamine en dehors d'un mécanisme immunologique, par exemple lors de l'administration IV de vancomycine.

- La tryptase est une enzyme libérée par les mastocytes. La tryptasémie doit être réalisée dans les 15min à 2h après l'introduction de la molécule incriminée. Lors des réactions peu sévères, la tryptasémie est en général dans la normale.

Les dosages de la tryptase et de l'histamine sont faits en parallèle sur échantillons prélevés dans l'heure suivant la réaction. Plus la concentration de ces molécules est élevée, plus la suspicion d'allergie est forte. En cas d'élévation d'un paramètre sur les deux, l'interprétation est difficile. Il s'agit le plus souvent de faux-positif. (30)

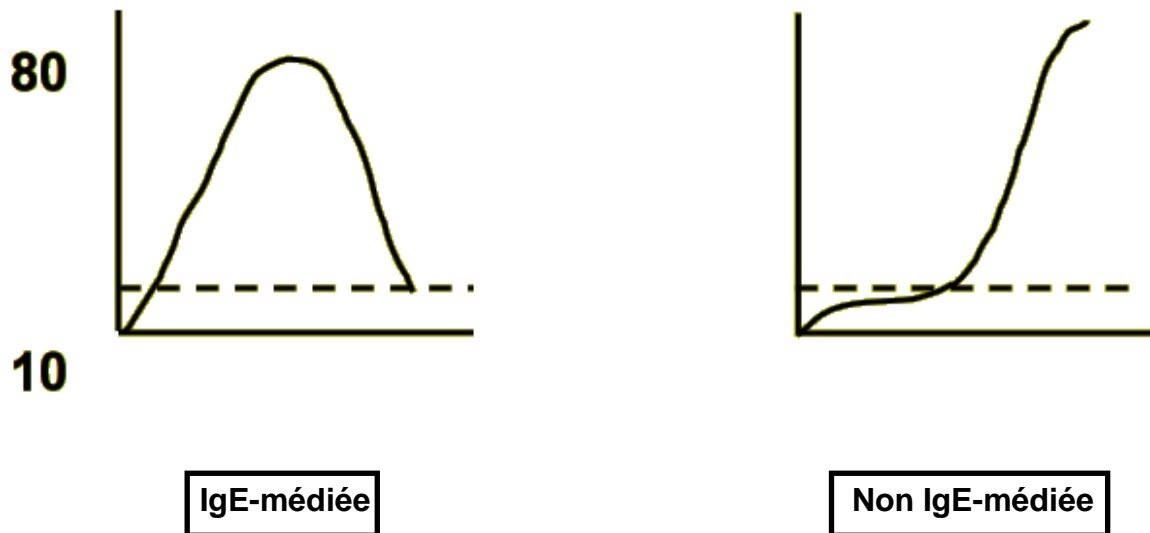
b) Dosage des IgE spécifiques

Le dosage des IgE anti-médicament permet de préciser le mécanisme de la réaction face à une clinique évocatrice d'hypersensibilité allergique. Il permet également de tester le risque de développer une allergie croisée avec des médicaments de familles proches de celui ayant induit la réaction initiale. (15)

c) Test d'histamino-libération

Lors d'une réaction allergique, les polynucléaires basophiles libèrent de l'histamine. Le test d'histamino-libération consiste à mesurer le taux d'histamine libéré par les polynucléaires basophiles en présence du médicament incriminé, le dosage doit se faire 6 à 8 semaines après la réaction présumée allergique. En fonction de l'allure de la courbe, il est possible de déterminer si la réaction est IgE dépendante ou non. En effet, si la courbe présente un dôme, la réaction est IgE médiée ; en revanche, si la courbe augmente progressivement en fonction de la concentration en médicament, la réaction n'est pas IgE-médiée. (30)

Figure 9 : Allure de la courbe d'histamino-libération



d) Test de transformation lymphoblastique

Ce test permet de mesurer la prolifération de lymphocyte T en présence du médicament incriminé. Il se base sur la comparaison de cette prolifération avec celle sans le médicament. Mais ce test est long (3 à 5 jours) et peu sensible. (30)

e) Elispot IFN- γ

Ce test permet de mesurer la libération d'interféron γ par les lymphocytes T lors d'une réaction allergique retardée. La sensibilité et la spécificité de ce test sont bonnes mais ce test n'est pas encore très utilisé en pratique. (30)

4. TEST DE PROVOCATION

a) Contexte

Ce test est le dernier réalisé lors d'une exploration allergique, il représente le « gold standard » lors du diagnostic d'une allergie médicamenteuse. (37)

Il sera mis en place uniquement si les tests cutanés reviennent négatifs ou si ceux-ci ne sont pas disponibles ou sont non validés. En effet, la sensibilité de ces derniers est limitée. En cas de négativité des tests cutanés on ne peut pas conclure à une absence d'allergie. Mais il est aussi utilisé en cas de suspicion d'allergie croisée pour ainsi rechercher des alternatives médicamenteuses de la même classe que le médicament incriminé.

Ce test étant coûteux, il n'est pas indiqué dans les cas suivants :

- Le patient n'est pas susceptible de reprendre le médicament incriminé ;
- Une alternative existe et est aussi efficace que le médicament incriminé ;
- Le patient présente des co-morbidités ou est une femme enceinte (sauf si le médicament est indispensable au patient).

b) Paramètres à évaluer avant le test de provocation

Ce test se déroule en consultation d'hôpital de jour pour pouvoir gérer, le cas échéant, une réaction grave. En effet, une expérience menée au CHRU de Montpellier a montré que, sur 366 tests de provocations, 63 (17,2%) ont provoqué une anaphylaxie ou un choc anaphylactique nécessitant l'administration d'adrénaline. (33)

(1) Durée

Ce test dure un ou deux jours, en fonction de l'appréciation de l'allergologue :

- En un jour si les précédents tests indiquent une très faible probabilité de diagnostic positif, c'est-à-dire qu'après avoir complété le questionnaire d'exploration, la clinique ne correspond pas à un tableau d'allergie, les tests cutanés sont négatifs, et les analyses biologiques sont aussi négatives ;
- En deux jours, en cas de doute diagnostic. Cette option est la plus fréquemment rencontrée.

(2) Voie d'administration

Il peut être réalisé par voie orale ou par voie intramusculaire mais ne sera jamais réalisé par voie intraveineuse du fait d'un risque trop élevé de réaction grave. Il est préférable d'utiliser, dans la mesure du possible, la même voie d'administration que celle utilisée lors de la réaction présumée allergique. (33)

(3) Doses

Le test consiste en l'administration de doses croissantes du principe actif incriminé au patient.

Pour cela le médecin détermine une dose cible : elle est calculée en fonction de la posologie journalière du principe actif et de sa dose usuelle en une prise, par exemple dans le service d'allergologie du CHRU de Lille, la dose cible du paracétamol est de 1g et celle de l'amoxicilline est de 2g. Ces doses cibles ne font pas parties d'un consensus européen et sont donc fixées librement par les services hospitaliers.

(4) Points de contrôle avant le test

Ce test est généralement réalisé au minimum un mois après la réalisation des tests cutanés. Le questionnaire de l'ENDA n'est pas refait complètement mais un questionnaire simplifié reprend les principaux éléments. A savoir :

- Identification du patient ainsi que le motif du bilan ;
- Antécédents personnels, allergies connues déjà explorées et antécédents d'atopie dans la petite enfance ;
- Antécédents atopiques familiaux ;
- Consommation d'alcool, de tabac et de drogue ;
- Environnement quotidien du patient ;
- Traitement habituel ;
- Existence de symptômes sur le plan dermatologique, respiratoire, ORL ;
- Résumé des réactions allergiques alimentaires ou médicamenteuses ;
- Actions entreprises à la suite du bilan ;
- Conclusion et devenir du patient.

Le patient doit être à jeun et doit arrêter la prise de bêtabloquants, d'antihistaminique et de corticoïdes quelques jours avant le début du test.

En phase pré-test, les paramètres tels que la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'auscultation cardio-pulmonaire, la saturation en oxygène et le débit expiratoire de pointe sont déterminés et seront suivis tout au long du test.

c) Déroulement du test

Le test se fait pour la première partie en aveugle pour le patient : il ne connaît ni la nature, ni le dosage des premières administrations.

La première étape du test consiste en l'administration d'un placebo.

Vingt minutes plus tard, l'équipe soignante reprend les constantes comme précédemment et si celles-ci n'ont pas évolué, une première dose du médicament incriminé peut être administrée. Elle correspond à 1/100^{ème} de la dose cible pour un protocole sur deux jours et à la moitié de la dose cible pour un protocole sur un jour.

Après cette administration une surveillance régulière avec prise des constantes est mise en place : à +20 min, +1h et +2h. A la fin des 2 heures en l'absence de toute anomalie, le patient peut prendre un repas.

L'après-midi, le patient reçoit 1/10^{ème} de la dose cible pour le protocole en deux jours et la moitié de la dose cible pour un protocole en un jour, et la même surveillance que le matin est mise en place. Après 2 heures de surveillance, l'absence de toute symptomatologie autorise la sortie du patient.

Toute manifestation symptomatologique survenant à domicile sera immédiatement transmise à l'équipe soignante.

Le deuxième jour de test se fait généralement une à deux semaines après le premier. Le protocole est identique : questionnaire bref du patient, prise de ses constantes et prise d'un placebo. Les prises du médicament du matin et de l'après-midi correspondent à la moitié de la dose cible et sont suivies de deux heures de surveillance.

Le test se réalise en aveugle pour le patient sauf pour la dernière dose qui est dévoilée.

Le résultat de ce test, qu'il soit fait sur un ou deux jour(s), permettra de conclure à la présence ou l'absence d'allergie au médicament testé. En cas d'apparition de symptômes possiblement liés à une réaction allergique, le test est alors positif et le patient est diagnostiqué allergique. S'il n'y a pas de symptôme, le patient n'est pas allergique à la molécule étudiée. Il ne faut pas oublier de lui rappeler que le test se prolonge après être rentré au domicile : dans les jours post-test le patient doit être vigilant et contacter le service d'allergologie en cas d'apparition de symptômes. Le patient doit noter avec le plus de détail possible, la date et l'heure d'apparition des symptômes, le type de symptôme, l'intensité. En cas de réaction cutanée, il est préférable d'aller consulter ou de prendre des photographies de la réaction. Le diagnostic peut être modifié en fonction de la pertinence des informations reçues.

d) Résultats du test

Lors d'une étude sur 191 enfants, ce test s'est révélé positif chez 6,8% des sujets testés. (3) Ce résultat est variable en fonction de la nature du médicament testé et de l'âge des patients inclus dans l'étude.

Lorsque ce test est négatif, on considère que le patient n'est pas atteint d'allergie à la molécule testée. Mais il existe un risque faible de faux négatif (apparition de symptômes lors de la reprise du médicament incriminé). L'étude réalisée par Misirlioglu et al. (37) sur 217 tests de provocation réalisés sur des enfants, montre une valeur prédictive négative des tests de provocation médicamenteux à 95,6%.

Il peut ainsi être nécessaire de réaliser un second bilan quelques mois après le premier en cas de réaction initiale suspecte. Le risque de faux négatif s'explique notamment car le test doit être prolongé au domicile du patient, c'est-à-dire que le test est initialisé à l'hôpital, mais lors du retour au domicile, le patient doit être vigilant les quatre jours suivant à l'apparition de symptômes. De plus, ce test étant fait à l'hôpital, les cofacteurs présents lors de la prise de médicaments au domicile tels que : la prise de plusieurs médicaments simultanément, une infection virale, l'exercice physique, le stress,... ne sont pas présents. (37)

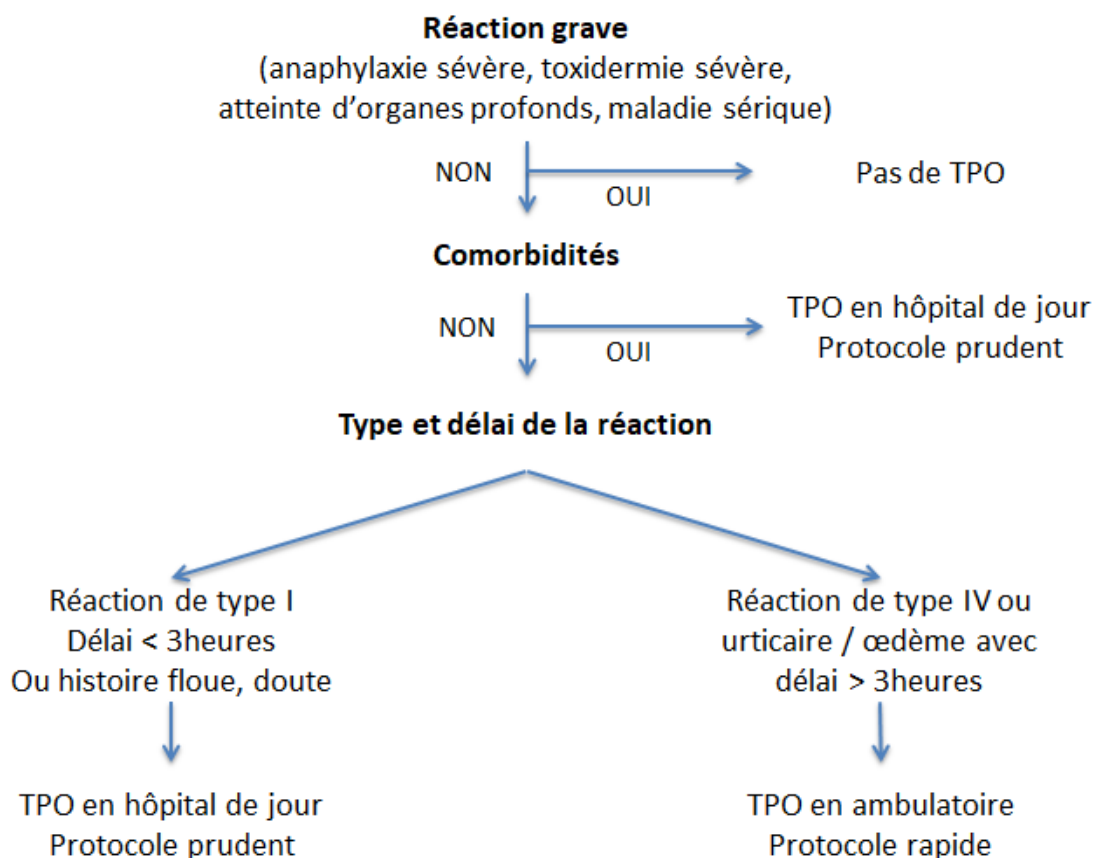
Ce test ne peut pas être réalisé si le patient a présenté des réactions de type anaphylaxies graves ou des toxidermies potentiellement sévères après la prise du médicament incriminé, ou s'il présente un asthme non contrôlé ou un débit expiratoire de pointe inférieure à 70%. On considère alors la balance bénéfices-risques négative et la contre-indication à la molécule est alors posée sans avoir effectué le test de provocation. (3,38)

e) Nouvelles modalités pour les tests de provocation

De nouvelles modalités de prises en charge commencent à apparaître pour simplifier ce protocole. Ainsi une étude a été réalisée au CHU de Nantes (22) sur 108 enfants, celle-ci montre qu'il n'y a pas de sur-risque en cas de réalisation du test de provocation oral en ambulatoire au lieu d'une hospitalisation de jour pour les patients ayant présenté une réaction retardée non grave sans comorbidités préexistantes.

Suite à cette étude, l'arbre décisionnel suivant est proposé :

Figure 10 : **Arbre décisionnel pour le choix du protocole du test de réintroduction orale**



D. PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE

1. *EVICTION*

L'éviction d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse est très régulièrement pratiquée et parfois même avant la réalisation des tests allergologiques.

Avant la réalisation des tests allergologiques, les patients, dans la crainte d'une nouvelle réaction, évitent l'administration du médicament incriminé. De plus, les médecins ne sachant pas s'il s'agit d'une véritable allergie ne prescrivent pas la molécule. Or, la plupart de ces réactions ne sont pas liées à une allergie médicamenteuse et l'éviction à tort d'un médicament peut entraîner une prescription d'un médicament de seconde intention. Cela entraîne un risque de toxicité supplémentaire, une efficacité limitée et un coût plus élevé. (39)

Après la réalisation des tests, en cas de réaction positive, l'éviction est généralement appliquée. Le médecin en informe le patient et lui remet une carte d'allergie à avoir toujours sur soi.

Lors d'un protocole d'éviction, nous devons nous interroger sur la possibilité de rencontrer une réaction allergique croisée. Cette réaction se traduit par une symptomatologie clinique après prise d'un médicament de la même famille pharmacologique ou d'une famille proche structurellement de celle du médicament incriminé. Cette situation est particulièrement fréquente avec les antibiotiques. Le risque d'induire une réaction allergique à un antibiotique quel qu'il soit est augmenté de 33% si le patient est déjà allergique au noyau bêta-lactame. (40)


Lors de mon stage dans le service d'allergologie de l'hôpital Albert Calmette (CHRU de Lille), j'ai réalisé des fiches d'informations à remettre au patient (cf. annexe 2). Elles permettent de compléter les informations présentes sur la carte d'allergie qui sont très succinctes. Ces fiches reprennent les informations suivantes :

- Les principales indications du médicament ou de la classe incriminé(e) ;
- Le nom de princeps ainsi que la DCI des principaux médicaments à risque ;
- Le nom de princeps ainsi que la DCI des médicaments susceptibles d'engendrer des réactions d'hypersensibilités croisées ;
- Des conseils pour le médecin traitant ainsi que pour le patient.

Elles sont remises à chaque patient pour lesquels une éviction pour les molécules ou classes suivantes est impérative : pénicillines, paracétamol, Aspirine® et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Figure 11 : **Exemple de fiche remise aux patients nécessitant l'éviction d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse**

Service de Pneumologie
et Immuno-Allergologie
Pr Benoit WALLAERT
Pôle des Maladies Respiratoires
Maladies Orphelines Pulmonaires et
Hypertension Artérielle Pulmonaire
Hôpital Albert Calmette



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Classe ou médicament dont le patient est allergique

HYPERSENSIBILITÉ aux pénicillines

Les informations importantes à savoir suite à la découverte de votre allergie

Les pénicillines sont des antibiotiques très largement utilisés. Dans le cadre d'une allergie à une pénicilline, il peut exister des réactions croisées avec toutes les molécules de la famille des bêta-lactamines. Des tests ont dû être réalisés pour écarter ou affirmer ce risque. En attente de ces tests, veuillez éviter cette classe thérapeutique.

Description synthétique de la classe

L'hypersensibilité et/ou l'allergie aux bêta-lactamines peuvent se traduire par les manifestations suivantes :

Réaction immédiate	Réaction retardée (>1h)
Choc anaphylactique, Urticaire, Angio-œdème, Spasme laryngé, Broncho-spasme	Rash cutané, Urticaire, Angio-œdème, Erythrodermie

Description des symptômes possibles lors d'une allergie à cette classe

Les principaux médicaments à risque sont :

CLASSE	Suffixe/Préfixe	NOMS
Pénicillines	-cilline	Pénicilline du groupe G : benzylpénicilline (Biclinocilline®, Extencilline®, Benzathine-Benzylpénicilline®)
		Pénicilline du groupe V : Oracilline
		Pénicilline du groupe M : Oxacilline (Bristopen®), Cloxacilline (Orbenine®)
		Pénicilline du groupe A : Amoxicilline (Clamoxyl®, Flemoxine®, Agram Hi Concil®, Amodex®, Bristamox®, Bactox®), Amoxicilline + Acide Clavulanique (Augmentin®), Ampicilline (Totapen®), Ampicilline + Sulbactam (Unacim®)
		Carboxypénicillines : Ticarcilline (Ticarpem®), Ticarcilline + Acide Clavulanique (Claventin®)
		Urédopénicillines : Mezlocilline (Baypen®), Pipéracilline + Tazobactam (Tazocilline®)
		Réaction croisée possible avec les Céphalosporines et les Carbapénèmes :
Céphalosporine	Cef-	Céphalosporines de 1ère génération : Céfaclor (Alfatil®, Haxifal®, Céfacor®), Cefatrizine (Cefaperos®), Cefadroxil (Oracefal®, Cefadroxil®), Cefalexine (Keforal®, Ceporexine®), Cefradine (Zeefra®, Dexef®), Cefapirine (Cefaloject®), Cefazoline
		Céphalosporines de 2ème génération : Cefamandole, Cefuroxime Axétil (Zinnat®, Cepazine®), Céfoxitine (Mefoxin®)
		Céphalosporines De 3ème Génération Cefixime (Oroken®), Cefpodoxime Proxétyl (Orelox®), Cefotiam Hexetil (Taketiam®, Texodil®), Cefotaxime (Claforan®), Ceftriaxone (Rocephine®, Triacefan®), Ceftazidime (Fortum®)
		Céphalosporines De 4ème Génération : Cefepime (Axezim®)
Carbapénèmes	-penem	Imipénème+cilastatine, Méropénème, Értapénème, Doripénème

Conseils au médecin traitant

- Contre-indication absolue aux médicaments contenant des pénicillines
- Prescrire un minimum d'associations médicamenteuses
- Éviter les médicaments non indispensables
- Inscrire les traitements, leur date de début et de fin sur le carnet de santé

Conseils au patient

- Ne pas faire d'automédication, ne pas prendre un médicament sans avis médical
- Montrer la carte d'allergie médicamenteuse à tout médecin, dentiste ou pharmacien
- En cas de réaction, arrêter tout traitement et consulter le médecin ou appeler le 15 si réaction sévère
- En cas de réaction visible, faites une photographie si possible
- Ne pas préparer les traitements antibiotiques pour une autre personne (reconstitution de sirop pour vos enfants notamment)

Spécialités contre-indiquées pour le patient

Spécialités qui peuvent entraîner des réactions croisées

Marche à suivre pour le médecin traitant

Conseils au patient pour éviter une nouvelle réaction allergique à ce médicament

2. INDUCTION DE TOLERANCE

Une fois le diagnostic d'allergie posé, le régime d'éviction au médicament doit être total. Mais, pour certains patients, la prise du médicament incriminé est obligatoire, ce qui est le cas par exemple de patients cancéreux, en attente de greffe,... Les indications de cette induction de tolérance sont les suivantes :

- La thérapie ou prophylaxie est urgente,
- Il n'existe pas d'alternative pour le médicament,
- La molécule concernée est plus efficace que les alternatives,
- La non utilisation du médicament entraîne une perte de chance pour le patient,
- Les autres médicaments inclus dans la même classe pharmacologique peuvent entraîner des réactions croisées,
- La réaction retardée n'était pas sévère et n'a pas mis en jeu le pronostic vital du patient,
- La balance bénéfices-risques est positive. (33)

Des réintroductions sont donc pratiquées dans certains services. Elles consistent en l'administration de doses croissantes du médicament au patient sur plusieurs heures voire plusieurs jours jusqu'à administration de la dose thérapeutique souhaitée, cela dans le but d'induire une tolérance et de limiter voire supprimer les signes cliniques lors de la reprise du traitement. Cet acte doit être fait avant chaque nouvelle cure du médicament car l'induction de tolérance est temporaire. Ce principe de tolérance immunologique repose sur les méthodes de désensibilisation déjà utilisée pour d'autres allergies (pollens, venins d'hyménoptère,...), bien qu'aucune étude préalable n'ait été faite pour les médicaments. (33,41)

Il y a peu de protocoles standardisés, en effet il existe une multitude de possibilités face à ces réintroductions : la molécule, la dose, les modalités d'administration, les variations individuelles liées à la personne sont autant de facteurs pouvant influencer sur le protocole d'induction de tolérance.

La posologie initiale est le plus souvent comprise entre $1/1\ 000\ 000^{\text{ème}}$ et $1/10\ 000^{\text{ème}}$ de la dose thérapeutique souhaitée. Pour cela, la dilution doit être très précise et est le plus souvent préparée par la pharmacie hospitalière qui doit disposer des équipements nécessaires pour la préparation de ces doses. (33)

Il est possible d'utiliser une prémédication constituée d'antihistaminiques et/ou de corticoïdes avant l'induction de tolérance pour limiter les symptômes ressentis par le patient, mais cette prémédication n'empêche pas la survenue de certaines réactions cliniques.

Cette réintroduction ne se fait pas sans risque : en effet l'induction de tolérance consiste en l'administration d'une molécule induisant une réaction allergique. L'administration même de faible dose peut entraîner des risques notamment anaphylactiques. Pour limiter cela, il est conseillé d'attendre plus longtemps avant d'augmenter la posologie administrée. Malgré cela, il existe certaines contre-indications :

- Les toxidermies sévères ;
- Les atteintes d'organes ;
- Un asthme incontrôlé (VEMS < 70 %) ;
- Un patient hémodynamiquement instable ou présentant une pathologie cardiaque incontrôlée. (33)

Une étude d'induction de tolérance à des chimiothérapie menée sur 431 patients allergiques (33) montre que 26,9% des patients ont une réaction modérée et que 5,8% ont une réaction anaphylactique grave. Ces effets indésirables ont lieu pour 75% des cas en fin de protocole.

L'induction de tolérance à l'Aspirine® est la désensibilisation la plus pratiquée. Elle est destinée aux personnes souffrant d'asthme et de rhinite allergique suite à la prise d'Aspirine®, qui nécessitent la prise d'un anti-agrégant plaquettaire (patients souffrant de maladies coronariennes). Elle consiste en l'administration de 4 à 8 doses croissantes d'Aspirine® sur un jour ou deux, jusqu'à obtention d'une tolérance à 600mg d'Aspirine®. Cette tolérance dure 2 à 5 jours s'il n'y a pas de nouvelle administration d'Aspirine®. Pour maintenir cette tolérance, 500mg d'Aspirine® sont donnés quotidiennement à ces patients. Deux protocoles ont été validés pour l'induction de tolérance à l'Aspirine® pour les patients devant recevoir des doses d'Aspirine® en urgence (pour pose de stent) : le protocole simplifié de Silbermann sur 2h30 ou celui de Rossini sur 5h30. Ces protocoles sont efficaces dans 97% des cas et ne nécessitent pas de prémédication. (41)

Tableau 7 : **Exemple de protocole de désensibilisation à l'Aspirine®**

Temps (min)	Dose d'Aspirine® (mg)	Dose cumulée d'Aspirine® (mg)
0	1	1
30	2	3
60	4	7
90	8	15
120	16	31
150	32	63
180	64	127
210	125	252
240	250	502

D'autres désensibilisations sont pratiquées, nous prenons l'exemple de la désensibilisation aux sulfamides, fréquemment pratiquée chez les patients infectés par le VIH. Les sulfamides, en particulier le cotrimoxazole, sont utilisés pour la prophylaxie et le traitement de pneumocystoses. Les personnes infectées par le VIH présentent une incidence élevée d'hypersensibilité essentiellement retardée au cotrimoxazole. : 50 à 80% des patients l'utilisant en curatif ainsi que 30% des patients l'utilisant en prophylaxie y sont hypersensibles. La cause de cette hypersensibilité n'est pas définie même si certaines pistes sont envisagées notamment la présence d'un déficit en glutathion avec accumulation des métabolites du cotrimoxazole ou un défaut ou un ralentissement de l'acétylation. Le protocole de désensibilisation au cotrimoxazole se fait entre 6 heures et 3 jours. (41)

E. APPLICATIONS AUX CLASSES MEDICAMENTEUSES LES PLUS UTILISEES A L'OFFICINE

1. ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont des médicaments très fréquemment utilisés. 25% des patients nécessitant ce traitement rapportent une réaction allergique à un médicament de cette classe. (42)

Cela est un réel problème lors de la prescription d'un antibiotique pour deux raisons : la fréquence de l'allergie et le risque de réactions croisées. L'allergie aux antibiotiques est largement surestimée : Marrs et al. (31,43) indiquent qu'uniquement 10 à 15% des patients présumés allergiques à un antibiotique le sont réellement.

Différentes classes d'antibiotiques existent et sont présentées en annexe (annexe 3).

a) Les bêta-lactamines

(1) Généralités sur la réaction allergique aux bêta-lactamines

La classe des bêta-lactamines est la plus fréquemment incriminée lors de réactions allergiques médicamenteuses. Cela est dû notamment à l'amoxicilline et de moindre mesure aux céphalosporines. (14,44)

Chaque antibiotique peut induire une réaction allergique. Au sein d'une classe il peut exister des réactions croisées du fait de la structure moléculaire du médicament.

Tableau 8 : **Nombre d'allergies rapporté par classe de bêta-lactamine** (31,44)

Classe pharmaceutique de bêta-lactamine	Fréquence des allergies
Pénicilline	10 %
Céphalosporine	1 à 3%
Autres classes de bêta-lactamine	<1%

Parmi l'ensemble des effets indésirables imputés aux bêta-lactamines, la réaction allergique représente 25 à 45%. (12)

Différentes classes composent les bêta-lactamines :

- Les pénicillines,
- Les céphalosporines,
- Les carbapénèmes,
- Les monobactames,
- Les oxacéphèmes,
- Et l'acide clavulanique.

L'étude de Zambonino et al. (12,14) montre que les réactions aux bêta-lactamines sont souvent présentées comme allergies médicamenteuses à tort. En effet sur 783 sujets testés, seuls 62 (7,92%) ont eu des tests positifs. 68,2% des patients ont développé un exanthème et 28,6% une urticaire et/ou œdème. Ces réactions étaient pour 82,8% des cas, non immédiates.

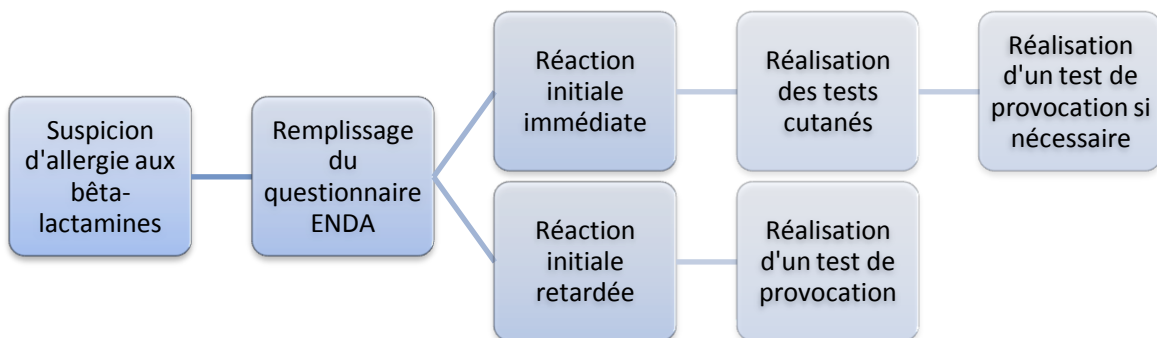
Les bêta-lactamines ont un faible poids moléculaire et doivent se fixer à une protéine ou à une autre molécule pour pouvoir agir comme haptènes et induire une activation des IgE. (12,20)

L'implication des phénotypes est peu mise en évidence lors des réactions aux bêta-lactamines : peu de facteurs atopiques influencent ces réactions. Cependant, on peut remarquer une plus forte prévalence de ces réactions allergiques chez les patients touchés par le SIDA ou la mucoviscidose. Cette hausse de prévalence ne trouve pas d'explication pour le moment, mais la réaction fait intervenir les lymphocytes T CD8. (20,45)

(2) Diagnostic d'une réaction allergique aux bêta-lactamines

Le diagnostic de l'allergie aux bêta-lactamines est composé de différents tests : cutanés, biologiques et tests de provocations orales. Ces tests composent la prise en charge classique d'une allergie. Cependant, les études de Caubet et al. (43) montrent une valeur diagnostique très faible des tests cutanés et des explorations biologiques chez les patients ayant développé une éruption cutanée bénigne et non immédiate. Ces tests provoquent régulièrement des faux positifs ou des faux négatifs. D'après l'étude de Barni et al. (43), la sensibilité des tests cutanés à lecture retardée est de 8% et la spécificité est de 99,7%. Les chercheurs spécialisés en allergologie demandent donc aux médecins généralistes, pédiatres et allergologues de ne plus pratiquer ces tests cutanés et biologiques pour les patients présentant une réaction cutanée non grave et non immédiate aux bêta-lactamines. Ils préconisent de pratiquer uniquement un test de provocation oral (46). Les tests cutanés et biologiques seraient uniquement indiqués en cas de récurrence d'allergie suite à un test de provocation négatif ainsi que lors de la recherche de réaction croisée avec une autre bêta-lactamine.(46)

Figure 12 : **Recommandations de prise en charge de suspicion d'allergie aux bêta-lactamines**

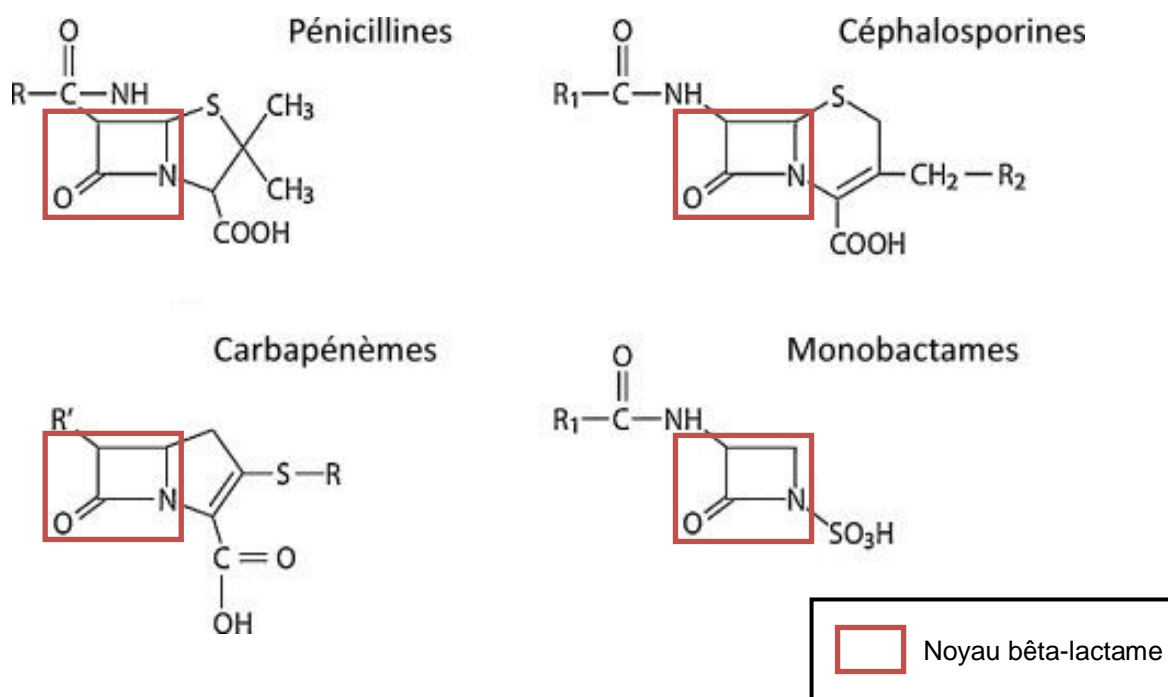


Ces réactions cutanées bénignes non allergiques peuvent s'expliquer par l'interaction entre l'activation du système immunitaire due au médicament et l'infection, c'est-à-dire que la réaction cutanée serait une conséquence de la maladie. (43)

(3) Réactions croisées entre bêta-lactamines

La structure de base des différentes molécules de cette famille est composée d'un noyau bêta-lactame. Les différentes classes qui composent la famille des bêta-lactamines ont une structure proche : (47)

Figure 13 : **Structures générales des bêta-lactamines**

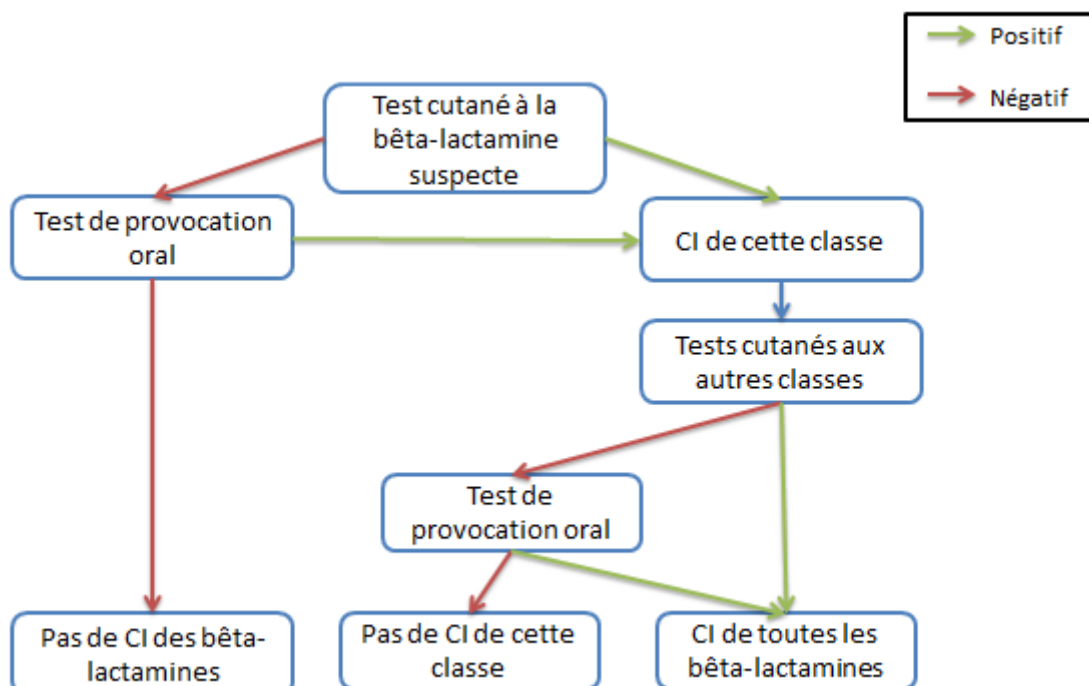


Cette similarité de structure induit un risque plus important de réactions croisées entre les différentes molécules notamment entre les pénicillines et les céphalosporines. Un sujet allergique aux pénicillines a trois fois plus de risque d'être aussi allergique aux céphalosporines, notamment avec les céphalosporines de première génération. (48)

Il est en de même pour les carbapénèmes qui possèdent aussi une structure bicycle.

Lors du diagnostic de réaction allergique à une bêta-lactamine, il est possible de tester l'existence d'allergies croisées. Pour cela, le schéma diagnostique est le suivant :

Figure 14 : **Démarche diagnostique des réactions allergiques aux bêtalactamines** (48)



Pénicilline – pénicilline : lors du diagnostic d’allergie à l’une des molécules de la classe des pénicillines, il est recommandé de ne prescrire aucune pénicilline. (31)

Céphalosporine – céphalosporine : en fonction de la structure chimique de la chaîne latérale de la céphalosporine le risque de réaction croisée varie. Il est recommandé de faire un test cutané de la céphalosporine choisie avant de l’administrer ou de choisir une molécule d’une classe différente en cas de réaction allergique initiale à une céphalosporine. (32,44,49)

Carbapénème – carbapénème : aucune réaction entre les différentes molécules n’a été rapportée, mais au vu de la structure chimique de ses molécules une prudence est nécessaire lors de la prescription d’une carbapénème. Il est recommandé d’introduire la molécule via un processus de désensibilisation pour ne pas prendre de risque. (50,51)

Pénicilline – céphalosporine : le risque d'allergie croisée entre pénicilline et céphalosporine est d'environ 3% mais il varie en fonction de la génération de la céphalosporine comme l'indique le tableau ci-dessous. (32,49)

Tableau 9 : **Risque de réaction croisée entre une pénicilline et les différentes classes de céphalosporines** (32,49)

Classe de céphalosporine	Risque de réactions croisées avec la pénicilline
1 ^{ère} génération	10 %
2 ^{ème} génération	2 %
3 ^{ème} génération	<1 %
4 ^{ème} génération	Inconnu (études contradictoires)

Le risque de réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine est plus important si la céphalosporine est de première génération. Si celle-ci est de deuxième ou de troisième génération, le risque d'allergie croisée est identique à celui d'un antibiotique d'une autre classe. Seules deux molécules se distinguent : la céfadroxil et la céphalexine qui ont des structures proches des pénicillines.(49) Malgré ces données, il faut rester prudent lors de la prescription d'une céphalosporine à un patient allergique à la pénicilline car une réaction anaphylactique peut survenir. Si l'allergie à la pénicilline est confirmée par des tests allergologiques, 5,6% des patients développeront une réaction à la céphalosporine. Si les tests allergologiques sont négatifs, 1,7% des patients développeront une réaction. Dans le cas où les tests n'ont pas été réalisés, environ 1% des patients développent une réaction croisée. (49)

A l'inverse, pour un patient ayant fait une réaction à une céphalosporine, il est nécessaire de tester la présence éventuelle d'une réaction croisée avec une pénicilline. (31)

Pénicilline – carbapénème : les réactions allergiques aux carbapénèmes sont plus rares : moins de 3% des patients ayant pris des carbapénèmes ont développé une réaction allergique. (52) L'incidence d'une réaction croisée entre une carbapénème et une pénicilline est de 9 à 11%, et à 47% si l'allergie à la pénicilline est confirmée

par des tests allergologiques. L'utilisation des carbapénèmes chez des patients rapportant une allergie à la pénicilline est à risque. Il est recommandé d'écartier une possible réaction croisée via des tests allergologiques avant toute prescription de carbapénème. (52,53)

Pénicilline – monobactame : les monobactames ne comprennent qu'une molécule : l'aztréonam. Les monobactames n'ont qu'un monocycle qui entraîne peu de réactions croisées avec les autres classes de bêta-lactamines. (20,32)

b) Les macrolides

Cette famille est peu allergisante et les réactions sont surtout dues à l'azithromycine. Les réactions sont pour deux tiers non immédiates. (43)

Ces réactions se manifestent essentiellement par une symptomatologie cutanée (urticaire), et plus rarement par une symptomatologie respiratoire (asthme). (20)

Les tests cutanés réalisés pour le diagnostic de cette allergie sont de très bonne sensibilité et sont donc réalisés en première intention lors du diagnostic de cette allergie. Néanmoins la spécificité étant inférieure à 70%, certains patients peuvent être considérés à tort allergiques à ces molécules. (43)

c) Les quinolones

Les quinolones sont des molécules peu allergisantes : 0,4 à 2% des patients développent une hypersensibilité immédiate aux quinolones. Les réactions retardées sont quant à elle encore plus rares.

Les tests cutanés entraînent fréquemment des faux positifs, ce qui limite leurs utilisations. En effet, une utilisation prolongée de gémifloxacine a entraîné une positivité des tests alors qu'il n'y avait pas d'hypersensibilité. (54)

Il existe des réactions croisées entre les différentes quinolones ce qui contre-indique l'utilisation de toute la classe chez les patients ayant fait des réactions sévères. (55)

d) Les sulfamides

La prévalence de l'allergie aux sulfamides est de 1 à 3% dans la population générale. Cette prévalence passe à 20 à 80% chez les patients porteurs du VIH. Cette augmentation de prévalence n'est pas élucidée pour le moment mais elle est certainement multifactorielle et liée à l'impact du virus sur le fonctionnement du système immunitaire. (40,56) Les sulfamides sont des molécules utilisées en tant qu'antibiotiques (les sulfonyleamines) mais aussi comme diurétiques de l'anse de Henlé, antagonistes des récepteurs à la sérotonine, inhibiteurs des cyclooxygénase-2,... (32,57)

Les réactions croisées sont possibles entre les différentes sulfamides antibiotiques. Il est conseillé de ne pas prescrire de sulfamides antibiotiques à un patient ayant déjà fait une réaction allergique à cette classe. En revanche, les réactions croisées entre sulfamides antibiotiques et non antibiotiques sont controversées. Aux vues de leurs structures chimiques, les réactions croisées paraissent peu probables mais rien ne prouve qu'elles n'existent pas. Certains cas cliniques montrent des réactions de patients aux sulfamides antibiotiques ou non. Or ces patients souffraient d'allergies multiples, on s'interroge alors sur la cause des allergies : est-ce dû à une réaction croisée ou à la prédisposition du patient à développer des allergies ? Il est conseillé en cas de réactions à un sulfamide de ne pas contre-indiquer l'utilisation des autres classes de sulfamides sauf si le patient présente de multiples réactions allergiques où la prescription doit être envisagée au cas par cas. (57)

e) Les tétracyclines

Le risque d'allergie croisée est possible entre chaque molécule. Un patient ayant déjà fait une réaction à une tétracycline est contre-indiquée à toutes les autres tétracyclines. (58)

f) Les aminosides

Il existe un risque de réaction croisée entre toutes les aminosides. Il est préférable de contre-indiquer toutes les aminosides en cas de réaction à l'une des molécules de cette classe. (59,60)

Certains vaccins contiennent des traces d'aminosides. Ils sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité allergique à l'aminoside contenue dans le vaccin. (61)

Tableau 10 : **Présence d'aminosides dans les préparations vaccinales** (62)

Vaccins	Traces d'aminosides
Grippe	Néomycine ou gentamicine
Polio inactivée injectable	Streptomycine, néomycine
Rage	Néomycine
Rougeole-Oreillons-Rubéole	Néomycine
Varicelle	Néomycine
Zona	Néomycine
Encéphalite à tiques	Néomycine, gentamicine

2. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

Les AINS sont des médicaments couramment utilisés pour leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils agissent en inhibant la cyclo-oxygénase (COX) ce qui bloque la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxane.

Les AINS sont la seconde cause de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse et représentent 21 à 25% de ces réactions (immunologiques ou non). 0,5 à 1,9% de la population présente une hypersensibilité à l'Aspirine®, cette prévalence augmente largement chez les patients atteints d'urticaire chronique, d'asthme ou d'atopie, passant à 1,5 à 30%. (38,63)

Il existe de vraies allergies aux AINS. Cependant, l'exploration des hypersensibilités aux AINS révèle que 70% (50% chez les enfants) des réactions

sont des manifestations immédiates non allergiques. Il s'agit d'une « intolérance » pharmacologique à la molécule provoquée par l'inhibition de la cyclo-oxygénase. (43) Ces réactions d'hypersensibilités non allergiques sont dose-dépendantes contrairement aux réactions d'hypersensibilités allergiques. (64)

a) Hypersensibilités non allergiques aux AINS

Ces réactions non allergiques sont composées de :

- L'exacerbation des maladies respiratoires,
- L'apparition d'urticaire ou d'angioedème,
- L'exacerbation d'urticaire ou d'angioedème.

Exacerbation des maladies respiratoires :

Cette pathologie affecte les personnes présentant des symptômes respiratoires tels que des infections respiratoires à répétition ou un asthme avec ou sans prise d'AINS. Lors de la prise d'un AINS, dans les 30 à 180 minutes, ces patients développent une congestion nasale et une rhinorrhée suivies de difficultés respiratoires aboutissant à une crise d'asthme. Ces symptômes peuvent être accompagnés d'autres signes notamment cutanés (urticaire) ou gastriques.

Cette réaction s'explique par l'activité pharmacologique de la molécule. En inhibant la COX-1, l'Aspirine® entraîne une diminution des prostaglandines de type 2 (PGE2) ce qui induit une activation des voies inflammatoires par augmentation de la production des leucotriènes. Cela semble être dû à des polymorphismes génétiques influant sur le métabolisme de l'acide arachidonique. Cette réaction n'est observée que lors d'administration de fortes doses d'AINS. (10,38,64)

Exacerbations d'urticaires et d'angioédèmes chroniques :

Cette exacerbation arrive chez 30% des patients souffrant d'urticaire chronique. La réaction se produit dans les minutes ou heures qui suivent la prise du médicament et se résout souvent au bout de plusieurs heures bien que l'éruption cutanée puisse persister plusieurs jours. Cette réaction a lieu essentiellement avec les inhibiteurs de COX-1. Les COX-2 n'entraînant pas d'exacerbation d'urticaire ou d'angioédème. (10) Les patients atteints d'urticaires chroniques sont plus à risque de développer des poussées d'urticaires ou des œdèmes lorsqu'ils sont traités par AINS.

Le diagnostic est difficile à poser car d'autres facteurs peuvent induire une poussée d'urticaire (le stress, l'infection, les antibiotiques,...). (64) Une étude a montré que lors d'un TPO aux AINS chez des enfants atteints de ces pathologies, 22% ont réagi et la quasi-totalité des enfants ont eu une urticaire accompagnée d'un œdème du visage et/ou des lèvres. Il est ainsi conseillé de réaliser, de façon systématique, un TPO à l'Aspirine® ou à un autre AINS lors du diagnostic de cette urticaire chronique ou récurrente chez l'enfant. Ce test permettra d'orienter le choix de l'antidouleur ou anti-inflammatoire en cas de pathologie nécessitant ce type de traitement. (43) Si le test n'a pas été réalisé, il est préférable d'éviter l'Aspirine® et les AINS chez les patients présentant une urticaire chronique. (20) Les tests cutanés n'étant pas représentatifs, la réalisation d'un TPO est obligatoire pour le diagnostic de cette hypersensibilité non allergique. Ce TPO ne doit pas être réalisé lors des phases aiguës d'urticaire, c'est-à-dire que le patient ne doit pas avoir eu d'éruption cutanée les deux semaines précédant le test. De plus, contrairement aux recommandations générales, les patients pour lesquels il est nécessaire de prendre des corticoïdes au long court du fait de leurs éruptions cutanées, ne doivent pas arrêter leur traitement par corticoïde lors de la réalisation des tests. (38)

Apparition d'urticaires et d'angioédèmes chroniques :

Certains patients peuvent développer une urticaire ou un angioédème suite à la prise d'un AINS sans souffrir d'urticaire chronique, ce qui se vérifie chez 0,1 à 3,6% des patients prenant un AINS. Cette réaction est observée avec les inhibiteurs de COX-1 et il n'existe pas de réactions croisées entre les inhibiteurs de COX-1 et de COX-2. Le patient présente le plus souvent un angioédème de la face qui apparaît

dans les 24 heures suivant la prise de l'AINS. (38) Même si ces patients ne souffrent pas d'urticaire chronique préalablement, une étude a montré que 37% d'entre eux vont développer une urticaire chronique dans les 10 ans à venir. (10)

Toutes ces réactions non allergiques présentent le même mécanisme d'action via les COX-1. Elles sont étroitement liées par exemple il existe une augmentation de l'incidence d'asthme chez les patients souffrant d'urticaire chronique associé à une hypersensibilité aux AINS par rapport aux patients souffrant d'urticaire sans hypersensibilité aux AINS. Ces réactions n'étant pas la conséquence d'une réaction allergique, les tests cutanés sont inutiles, seuls les TPO peuvent être utilisés pour poser un diagnostic. (38)

En cas de résultat positif aux tests, l'éviction des AINS est nécessaire. Dans ce cas, le paracétamol est à privilégier avant l'utilisation des COX-2. En effet, les résultats des études montrent des incohérences : certaines concluent à l'inexistence de réaction suite à la prise de COX-2 alors que d'autres montrent que 7 à 33% des patients sensibles aux AINS induisent une réaction suite à la prise de COX-2. (38)

b) Hypersensibilité allergique aux AINS

Les hypersensibilités non allergiques aux AINS sont de deux types :

- Apparition d'urticaire, d'angioedème ou d'anaphylaxie immédiate, liée à une molécule particulière,
- Apparition d'une réaction retardée (plus de 24 heures) suite à la prise d'AINS. (64)

Les manifestations cliniques allergiques suite à la prise d'AINS peuvent être caractérisées par : une urticaire, un angioedème, un asthme, une rhinoconjonctivite, un bronchospasme, une réaction anaphylactique et une pneumopathie. (20,38)

Il est difficile de différencier les hypersensibilités allergiques ou non lors du diagnostic.

3. PARACETAMOL

Le paracétamol est un médicament très fréquemment utilisé pour ses propriétés antipyrétiques et antalgiques. C'est le médicament le plus prescrit au monde, et il est également disponible sans ordonnance.

L'hypersensibilité au paracétamol est relativement rare mais est à prendre en compte au vu de la fréquence d'utilisation de ce médicament. Cette hypersensibilité se manifeste essentiellement par des réactions cutanées (urticaire et/ou angioœdème) souvent bénignes mais qui peuvent être graves à titre de nécrolyses épidermiques toxiques ou de syndromes de Stevens-Johnson. Des réactions généralisées peuvent aussi apparaître mais elles sont plus rares. (65,66) La réaction allergique au paracétamol est le plus souvent une réaction immédiate. (67)

Le diagnostic d'hypersensibilité allergique au paracétamol est difficile à poser pour différentes raisons :

- Le paracétamol est souvent pris en même temps que d'autres médicaments,
- Les réactions ne sont pas toujours IgE dépendantes et les tests cutanés ainsi que les tests biologiques ne sont pas toujours représentatifs, (68)
- Les excipients du médicament peuvent induire une hypersensibilité.

Le Service de pneumologie et immuno-allergologie de l'hôpital Calmette au CHRU de Lille a mené une étude sur 50 patients adressés pour explorer une possible allergie au paracétamol entre 2007 et 2010. Sur ces 50 patients, 14 ont été diagnostiqués allergiques au paracétamol. (69)

Lors du diagnostic positif au paracétamol, il est important d'éduquer le patient car cette molécule est présente dans un grand nombre de spécialités. Le patient doit être vigilant lors de la prise d'un médicament notamment les médicaments délivrés sans ordonnance.

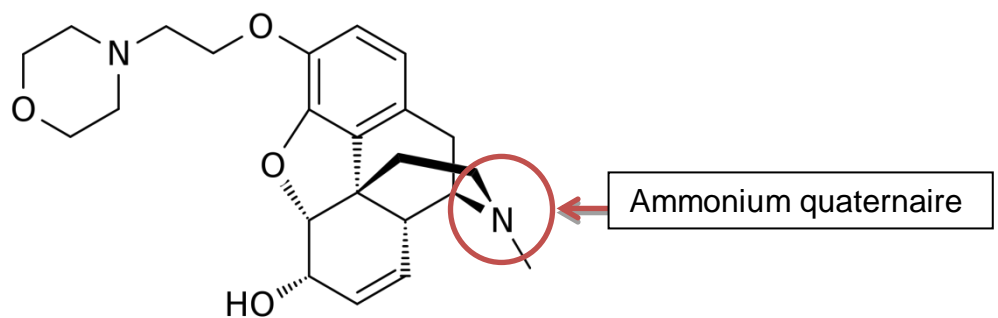
Des cas d'allergies croisées entre paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens ou Aspirine® ont été rapportés. L'incidence de ces réactions est de 5,3 à 40%. Ceci peut s'expliquer par l'inhibition des COX par le paracétamol à dose forte. (66,70) Il est donc recommandé de tester également l'allergie aux AINS lors d'un diagnostic positif au paracétamol.

III. CAS PARTICULIER DE L'ALLERGIE A LA PHOLCODINE

La pholcodine est un composé chimique dérivé de l'opium, elle est utilisée dans de nombreux sirops antitussifs.

Lors de primo-administration de curares, des patients ont induit des réactions d'hypersensibilité ce qui a conduit les scientifiques à se poser la question d'une potentielle sensibilisation croisée avec d'autres substances possédant des ammoniums quaternaires. Les ammoniums quaternaires sont l'épitope qui entraîne la réaction allergique aux curares. Parmi ces substances, la pholcodine tient une place importante car c'est une molécule fréquemment prescrite par les médecins pour soulager une toux sèche. (71)

Figure 15 : **Structure de la pholcodine**



Différentes observations ont été faites sur une possible réaction croisée entre la pholcodine et les curares. Cette relation entre pholcodine et curare n'est connue que depuis très peu de temps puisque le premier cas documenté d'allergie à la pholcodine avec sensibilisation aux curares date de 2005. Dans cette étude, Florvaag et Johansson (72–74) ont observé qu'il y avait six fois plus de réactions anaphylactiques aux curares en Suède par rapport à la Norvège. Or, en Norvège aucun sirop antitussif à base de pholcodine n'était commercialisé au moment de cette étude. En 2007, la Suède a retiré du marché ces sirops à base de pholcodine et 300 sérums issus de la population suédoise ont été étudiés. Cette étude a montré que le taux d'IgE sériques présent dans les sérums de la population a diminué. Suite à cela, nous pouvons observer qu'en Suède et en Norvège où la pholcodine a été retirée du marché, la prévalence de réactions anaphylactiques pendant l'anesthésie a diminué. Il a donc été prouvé qu'il existait un lien entre la consommation de pholcodine et la présence d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires.

Lors du 11^{ème} congrès francophone d'allergologie, un service d'allergologie d'Alger a présenté le cas d'une patiente allergique à la pholcodine et ayant développé une hypersensibilité aux curares. C'est une femme de 33 ans ayant pour antécédents un œdème du visage suite à la prise d'Augmentin®. Cette patiente a développé un œdème de Quincke suite à la prise de Dénoral®, sirop à base de pholcodine. Chez cette patiente, des tests cutanés ont été réalisés :

Tableau 11 : **Résultats des tests cutanés pour une étude de cas de réaction croisée pholcodine - curares**

Molécules testées	Résultat du test
Dénoral	Positif
Esméron	Négatif
Célocurine	Négatif
Norcuron	Positif

De plus, les IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires ont été dosés et leur résultat est positif. Les résultats des tests prouvent une hypersensibilité allergique à la pholcodine chez cette patiente avec possible stimulation des IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires ce qui pourrait entraîner une réaction croisée en cas de prise de curares. (75)

Tous ces résultats se basent uniquement sur un dosage d'IgE sérique. Un diagnostic d'hypersensibilité allergique ne peut se baser uniquement sur un dosage d'IgE spécifique. De plus, la pholcodine n'est pas la seule molécule à posséder des ammoniums quaternaires. Par exemple, la morphine possède elle aussi des ammoniums quaternaires et un lien entre la consommation de morphine et l'augmentation des IgE spécifiques a été établi dans l'étude d'Harboe et al (74). Or, aucune réaction d'allergie aux curares n'a été décrite suite à une sensibilisation à la morphine.

Les curares étant des médicaments essentiels, une contre-indication d'emblée aux curares suite à un diagnostic d'allergie à la pholcodine n'est pas envisageable. Mais par mesure de précaution : lors d'un bilan allergologique positif à la pholcodine, il est nécessaire de rechercher une potentielle sensibilité aux curares. En effet, les curares sont la première cause d'accident anaphylactique lors d'anesthésie. (74,76)

Pour cela, des tests cutanés ainsi qu'un dosage d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires sont réalisés. Lors de réaction d'hypersensibilité aux curares, le dosage des IgE spécifiques a un intérêt majeur : la sensibilité de ces tests varie entre 88 et 97%. (7) Une étude réalisée sur 19 patients allergiques à la pholcodine a montré que 57% de ces patients ont eu un test cutané positif à un curare. Pour 50% d'entre eux, ce résultat est confirmé par un test d'activation des polynucléaires basophiles. Le résultat de ces deux tests combinés montre que 73% des patients ont un résultat positif pour au moins un curare. (77)

En France, la pholcodine n'est plus disponible en vente libre depuis 2011, sa délivrance nécessite une prescription. Une étude appelée ALPHO est en cours de réalisation depuis juin 2014 et cherche à comparer l'exposition antérieure à la pholcodine chez des patients ayant subi un choc anaphylactique lors d'une anesthésie en comparaison à des patients n'ayant pas eu de réaction allergique. Les résultats devraient être publiés en fin d'année 2019. Cette étude devrait conforter l'implication de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares.

IV. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le pharmacien d'officine a un rôle primordial de santé publique lié à sa proximité avec le patient. Le rôle du pharmacien d'officine est alors incontournable auprès de ses patients du fait du manque d'informations et des confusions faites sur l'allergie médicamenteuse.

Une des missions du pharmacien d'officine face à une réaction clinique à la suite d'une prise médicamenteuse est l'information des patients. En effet, le manque d'information des patients et de certains professionnels de santé entraîne une grande anxiété face aux réactions induites par les médicaments. Savoir différencier une hypersensibilité non allergique d'une hypersensibilité allergique pourrait réduire l'anxiété des patients et permettre une meilleure prise en charge. De nombreux patients ont connaissance de réactions graves liées à des médicaments ce qui les rend craintifs lors de l'apparition de symptômes suite à la prise de médicament. Une éducation des patients est donc primordiale pour assurer une prise en charge optimisée.

Le pharmacien doit savoir reconnaître les signes d'une allergie et orienter le patient vers une consultation médicale lors d'une suspicion d'une étiologie allergique.

A. LE PHARMACIEN FACE A UNE SUSPICION D'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

Le pharmacien peut être le premier interlocuteur d'un patient lors d'une suspicion d'allergie médicamenteuse. Si un patient se présente à la pharmacie dans le cadre de ce type de suspicion, deux cas de figure se présentent :

- Le patient développe une réaction grave : il doit immédiatement arrêter tous les médicaments suspects et le pharmacien doit l'orienter vers les urgences ;
- Dans les autres cas, le patient ne doit pas arrêter son traitement et le pharmacien doit orienter le patient vers une consultation médicale et le médecin décidera de l'arrêt ou non du médicament en fonction du rapport bénéfice/risque.

Le pharmacien doit savoir repérer les signes d'alertes évoquant les prémisses d'une réaction grave.

Figure 16 : **Signes de gravité à rechercher rapidement devant toute suspicion d'allergie médicamenteuse** (15,45)

Signes d'alerte à connaître par le pharmacien	Diagnostic possible
Prurit palmoplantaire Chute tensionnelle	Choc anaphylactique
Dysphonie Hypersialorrhée	Œdème laryngé
Décollement cutané, bulles, éruption douloureuse, érosion des muqueuses	Syndromes de Lyell et Stevens-Johnson
Fièvre > 40°C Exanthème maculo-papuleux étendu Infiltration du visage Polyadénopathies	DRESS
Purpura infiltré Nécrose cutanée	Vascularite

Devant ces signes évocateurs, le pharmacien doit orienter le patient vers une consultation médicale en urgence. (6)

Lors de ces réactions allergiques, qu'elles soient graves ou non, le pharmacien doit inciter le patient à en parler avec son médecin généraliste qui décidera ou non d'envoyer le patient vers une consultation allergologique.

En cas de réaction sévère le professionnel de santé présent (pharmacien ou médecin) doit faire une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend. Une base de données dédiée à ces réactions a été créée au Centre de Pharmacovigilance en 1985 pour répertorier toutes ces réactions. (18)

B. LE PHARMACIEN FACE A UNE DELIVRANCE DE MEDICAMENT

En cas de réaction allergique qu'elle soit suspectée ou confirmée par des tests allergologiques, le pharmacien doit être vigilant lors de chaque délivrance de médicament qu'elle se fasse avec ou sans ordonnance. En effet, le pharmacien est le dernier maillon avant le retour au domicile du patient avec le traitement. Il doit s'assurer de la non-présence de réaction antérieure. Il doit avoir une vigilance accrue face aux antibiotiques qui induisent le plus de réactions allergiques en ville. Pour cela, le pharmacien doit interroger son patient sur l'existence potentielle d'allergies. En cas de réaction allergique présumée ou confirmée à un médicament ou à une substance le pharmacien doit le notifier dans le dossier patient.

De plus, le pharmacien doit être vigilant aux allergies qui ne sont pas médicamenteuses. Certaines substances présentes dans l'environnement peuvent induire des allergies et sont présentes dans certains compléments alimentaires ou dans les excipients de certains médicaments.

Le pharmacien doit également s'assurer de la pertinence de la notification de l'allergie faite par le patient. En cas de doute sur le diagnostic, il peut inciter le patient à consulter son médecin généraliste. En effet, l'allergie aux bêta-lactamines est la plus surestimée dans la population générale. Le recours à un antibiotique de classe différente s'accompagne d'une élévation importante du coût total. L'étude de MacLaughlin et al. (42,78) montre qu'aux Etats-Unis, pour des personnes étant traitées pour le même type d'infection, le coût passe de 13,65€ pour une personne traitée par une bêta-lactamine contre 22,48€ pour une personne utilisant une autre molécule. Parallèlement aux coûts du traitement, la résistance des bactéries aux antibiotiques augmente. Pour évaluer le surcoût d'une allergie médicamenteuse il faudrait prendre en compte la prise en charge médicale mais aussi les coûts indirects tels que l'absentéisme scolaire, l'arrêt de travail ou même le surcoût dû au changement de traitement voire l'invalidité. (7)

CONCLUSION

L'allergie médicamenteuse est une problématique très complexe. En effet, elle n'est que très peu repérée lors des différents essais cliniques pendant le développement d'une molécule. Cela est dû au manque de cofacteurs tels que les infections, la faible proportion de réactions graves et le manque de tests pour pouvoir détecter une allergie. (4)

De plus, les études ne sont pas extrapolables et sont très dépendantes de la population, du médicament et du tableau clinique étudiés. (9)

Suite aux tests allergologiques, environ 10% des réactions développées après la prise d'un médicament sont réellement dues à une allergie médicamenteuse. Ce sur-diagnostic peut entraîner différents problèmes de santé publique.

Des études ont montré que même après négativité des tests allergologiques et après avoir infirmé le diagnostic d'allergie médicamenteuse, 54% des patients sont dubitatifs quant à la reprise du médicament et poursuivent une éviction du médicament. (42) Il en est de même pour les médecins généralistes : un tiers d'entre eux affirme ne pas tenir compte des résultats des tests allergologiques et continuent de contre-indiquer le médicament bien que l'allergie ait été infirmée par les tests. (5)

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse est essentiel. Une fois celui-ci posé, tout professionnel de santé doit être vigilant lors de prescription ou de délivrance de médicament.

Des aides informatiques sont à disposition du pharmacien pour limiter le risque de reprise du médicament incriminé. Dans la plupart des logiciels de gestion officinaux, un onglet « allergie » est présent, le pharmacien peut ajouter le médicament ou la classe de médicament dont le patient est allergique. En cas de délivrance de ce médicament ou d'une molécule de cette classe une fenêtre apparaît signalant une contre-indication. Si l'onglet n'est pas disponible, le pharmacien peut, dans tous les logiciels, ajouter un commentaire à la fiche du patient. Dès que l'on ouvre le dossier patient (via lecture de la carte vitale ou inscription du nom du patient s'il est enregistré dans la base de donnée de la pharmacie), le commentaire rédigé préalablement sur la fiche thérapeutique du patient apparaît sur l'écran.

Le pharmacien doit interroger son patient sur l'existence d'allergie et doit notifier sur la fiche thérapeutique du patient celles-ci si elles existent. Lors d'une délivrance de médicament, qu'elle soit avec ou sans ordonnance, il est nécessaire d'ouvrir la fiche thérapeutique du patient pour limiter les risques.

Mais cette aide n'est pas extrapolable entre les officines. En effet, l'inscription de commentaire sur la fiche thérapeutique du patient est propre à chaque pharmacie. Le Dossier Pharmaceutique (DP) n'a, pour le moment, aucun moyen de faire circuler cette information entre les différentes officines. Le Dossier Médical Partagé (DMP) peut enregistrer les antécédents d'allergie. Mais ce DMP n'est pas consultable par les pharmaciens.

Avec le développement de ce DMP, nous espérons une meilleure prise en charge du patient et une possible consultation de ce dossier par le pharmacien dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and Causes of Drug Hypersensitivity. 2007;2- 17.
2. M. R, P.-J. B, E. G, A. R, P. D. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. Clin Exp Allergy. 2012;(1):123.
3. Ponvert C. Quoi de neuf: Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2014 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationale 2014). Whats New Pediatr Allergy 2014 Epidemiol Early Diagn Treat Anaphylaxis Food Drug Insect Allergy Rev 2014 Int Lit Engl. 1 oct 2015;55:413- 33.
4. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. AAPS J. 1 mars 2006;8(1):E20- 6.
5. Huynh V-A, Lungoci E, Nosbaum A, Hacard F, Subtil F, Nicolas J-F, et al. Article original: Le médecin généraliste face à la prise en charge de « l'allergie au médicament » : un éclairage sur la pratique actuelle en région Rhône-Alpes, et perspectives d'amélioration. Gen Pract Facing Manag Drug Allergy Insight Curr Pract Rhône-Alpes Reg Prospects Improv Engl. 1 sept 2016;56:401- 6.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 1 avr 2014;69(4):420- 37.
7. Demoly P, Arnoux B. Revue critique: Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. Lab Diagn Drug Allerg Engl. 1 janv 2004;44:450- 5.
8. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes P-M. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences: revue de la littérature. Treat Anaphylactic React Pre-Hosp Emerg Room Lit Rev. mars 2007;26(3):218- 28.
9. Aimone-Gastin I. Prédispositions génétiques aux réactions d'HS allergiques aux médicaments. Genet Determinants Drug-Induc Hypersensitivity React Engl. 1 avr 2013;53:275- 9.
10. Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic Drug Hypersensitivity Reactions. Int Arch Allergy Immunol. 2012;159(4):327- 45.
11. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. août 2001;1(4):305-310.
12. Chaabane A, Aouam K, Boughattas N a., Chakroun M. Revue générale: Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités. Allergy Betalactams Myth Realities Engl. 1 mai 2009;39:278- 87.
13. Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? /data/revues/07618425/00190002/260/ [Internet]. 24 avr 2008 [cité 26 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/151348>
14. Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. Pediatr Allergy Immunol. 2014;(1):80.
15. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F-B, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. MS Médecine Sci. 2003;19(3):327- 36.

16. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):13- 24.
17. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3- 4):166- 79.
18. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2011;71(5):684- 700.
19. Ariza A, Mayorga C, Salas M, Doña I, Martín-Serrano Á, Pérez-Inestrosa E, et al. The influence of the carrier molecule on amoxicillin recognition by specific IgE in patients with immediate hypersensitivity reactions to betalactams. *Sci Rep.* 12 oct 2016;6:35113.
20. Vervloet D, Magnan A. *Traité d'allergologie.* [Texte imprimé]. Paris : Flammarion Médecine-sciences, DL 2003 (75-Paris : Impr. Jouve); 2003.
21. Descamps V. Rôle des infections virales dans le développement des toxidermies : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Role Viral Infect Dev Cutan Inflamm React Drug Hypersensitivity Syndr Engl.* 1 janv 2006;46:227- 9.
22. Colas H, David V, Molle I, Bernier C, Magnan A, Pipet A. Article original: Tests de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant : hospitalisation ou consultation ? Proposition d'un arbre décisionnel. *Drug Provocat Tests Child -Hosp Outpatient Consult Protoc Comp Two Possibilities Engl.* 1 juin 2014;54:300- 6.
23. Bohm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and Predictive Testing of Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Pharmacol.* 2016;
24. Guéant-Rodriguez R-M, Romano A, Béri-Dexheimer M, Viola M, Gaeta F, Guéant J-L. Gene-gene interactions of IL13 and IL4RA variants in immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Pharmacogenet Genomics.* oct 2006;16(10):713-719.
25. Ponvert C, Clainche LL, Blic J de, Bourgeois ML, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β -Lactam Antibiotics in Children. *Pediatrics.* 1 oct 1999;104(4):e45- e45.
26. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 janv 2000;84(1):101- 6.
27. Bircher AJ. Immediate type drug hypersensitivity: clinical signs, danger signs and pitfalls. *Allerg Immédiate Aux Médicam Signes Clin Signes Alerte Pièges Fr.* 1 janv 2006;46:279- 82.
28. Dupin N dermatologue), Cribier B, Vabres P, Martin L. *Dermatologie.* 7e édition. Elsevier Masson; 2017. (Les Référentiels des Collèges).
29. Demoly P, Bencherioua A m., Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Diagn Drug Allerg Eur Quest Engl.* 1 janv 2000;40:494- 9.
30. Guilloux L, Bienvenu J, Kaiserlian D, Nicolas J-F. *Allergie aux médicaments: Tests immunobiologiques.* John Libbey Eurotext; 2006. 164 p.
31. Paradis H, Thirion DJG, Bergeron L. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver? *Pharmactuel [Internet].* 2009 [cité 16 janv 2019];42(1). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/713>
32. Solensky R. Drug Hypersensitivity. *Med Clin.* 1 janv 2006;90(1):233- 60.

33. Barnig C, Baron-Thurotte A, Barbaud A, Beaudouin E, de Blay F, Bonniaud P, et al. Recommandations: Recommandations de la Société Française d'Allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour. *Rev Fr Allergol*. 1 oct 2017;57:442- 63.
34. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction. *Ann Intern Med*. 15 juin 2004;140(12):1001.
35. Tests allergologiques cutanés : immédiats et retardés / Allergological tests. *Compr Peau*. 2005;(11).
36. Nosbaum A, Guillot I, Cousin-Testard F, Gunera-Saad N, Chambost V, Bérard F, et al. Article original: Excellente tolérance du prick-test dans l'exploration des allergies médicamenteuses en milieu de type hospitalier. *Excell Toler Prick Test Explor Drug Allergy Hosp Setting Engl*. 1 janv 2007;47:346- 9.
37. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;(7):685.
38. Nissen CV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clin Transl Allergy*. 3 mars 2015;5(1):10.
39. Ouazana A, François M, Pung R, Dona M, Jami A. Article original: Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Étude qualitative. *Attitude Pract Drug Allerg Comp Gen Pract Allerg Attitudes Qual Study Engl*. 1 févr 2015;55:13- 22.
40. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 2003;111(2, Supplement 2):S548- 59.
41. Vigan M. Progrès en dermato-allergologie: Besançon 2012. John Libbey Eurotext; 2012. 388 p.
42. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients: Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Arch Intern Med*. 2000;(18):2819.
43. Ponvert C. Quoi de neuf: Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2015 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse, aux excipients et contaminants, et aux venins et salives d'insectes (Une revue de la littérature internationale 2015). *What New Pediatr Allergol 2015 Epidemiol Early Diagn Treat Anaphylaxis Food Drug Excip Contam Insect Allergy Rev 2015 Int Lit Engl*. 1 déc 2016;56:579- 602.
44. Kelkar PS, Li JT-C. Cephalosporin Allergy. *N Engl J Med*. 13 sept 2001;345(11):804- 9.
45. Demoly P. Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 oct 2008;48:S32- 8.
46. Luis M, Nuria M, Teresa T, Jesús G, María J. F, Belen G-A, et al. No need for skin and in vitro tests in most children with suspected allergy to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;(7):716.
47. Amsler E, Soria A. Allergies aux bêtalactamines. *Rev Médecine Interne*. 1 nov 2017;38(11):737- 48.

48. Ponvert C, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 janv 1999;39(6):455- 67.
49. Madaan A, Li JT-C. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2004;24(3):463- 76, vi- vii.
50. Bauer SL, Wall GC, Skoglund KJ, Peters LK. Lack of cross-reactivity to meropenem in a patient with an allergy to imipenem-cilastatin. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2004;113(1):173- 5.
51. Gorman SK, Zed PJ, Dhingra VK, Ronco JJ. Rapid Imipenem/Cilastatin Desensitization for Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Pneumonia. *Ann Pharmacother.* 1 avr 2003;37(4):513- 6.
52. Prescott WA, DePestel DD, Ellis JJ, E. Regal R. Incidence of Carbapenem-Associated Allergic-Type Reactions among Patients with versus Patients without a Reported Penicillin Allergy. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2004;38(8):1102- 7.
53. Prescott WA, Kusmierski KA. Clinical Importance of Carbapenem Hypersensitivity in Patients with Self-Reported and Documented Penicillin Allergy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2007;27(1):137- 41.
54. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2003;3(4):275- 81.
55. González I, Lobera T, Blasco A, del Pozo MD. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(2):146- 9.
56. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2004;24(3):477- 90, vii.
57. Johnson KK, Green DL, Rife JP, Limon L. Sulfonamide Cross-Reactivity: Fact or Fiction? *Ann Pharmacother.* 1 févr 2005;39(2):290- 301.
58. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: an investigational glycycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. *Clin Ther.* janv 2005;27(1):12- 22.
59. Kimura M, Kawada A. Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis.* sept 1998;39(3):148- 50.
60. Rudzki E, Zakrzewski Z, Rebandel P, Grzywa Z, Hudymowicz W. Cross reactions between aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis.* mai 1988;18(5):314- 6.
61. Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(s1):24- 32.
62. Personnes allergiques [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Allergies-et-autres-contre-indications/Personnes-allergiques>
63. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax.* 1 juill 2002;57(7):569- 74.
64. Kowalski ML, Makowska JS. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice? *Allergy Asthma Immunol Res.* 1 juill 2015;7(4):312- 20.

65. Coninck AL de, Strubarq AS van, Pipeleers-Marichal MA, Huyghens LR, Suys ET, Roseeuw DI. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Paracetamol. *Dermatology*. 1996;193(4):338- 41.
66. Leung R, Plomley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(9):831- 3.
67. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(9):1366- 9.
68. Ibáñez MD, Alonso E, Muñoz MC, Martínez E, Laso MT. Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). *Allergy*. 1996;51(2):121- 3.
69. Wémeau-Stervinou L, Tercé G, Bailliez C, Wallaert B. L'allergie au paracétamol. /data/revues/18770320/v51i3/S1877032011000406/ [Internet]. 5 avr 2011 [cité 11 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/285757>
70. Settipane RA, Stevenson DD. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juill 1989;84(1):26- 33.
71. Mertes PM, Regnier M-A, Hasdenteufel F, Guéant-Rodriguez RM, Mouton-Faivre C, Malinovsky JM, et al. Controverse : la sensibilisation aux ammoniums quaternaires est impliquée dans l'allergie aux curares : pour. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2010;50(3):174- 8.
72. Petitpain N, Mertes PM, Tacquard C, Malinovsky JM, Gillet P. La pholcodine est-elle un facteur de risque pour l'allergie aux myorelaxants ? *Rev Fr Allergol*. avr 2018;58(3):155- 6.
73. F. C, M. M, G. K, D. A. M-V. Allergy to pholcodine: first case documented by oral challenge. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2005;(4):544.
74. Mouton-Faivre C. Faut-il contre-indiquer les curares chez un patient allergique à la pholcodine ? Should Curares Be Contra-Indic Patients Allerg Pholcodine Engl. 1 avr 2016;56:171- 2.
75. Abdellaziz R, Amazit Y, Ouali D, Douagui H. L'allergie à la pholcodine et sensibilisation aux curares. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2016;56(3):283- 4.
76. Fourel M, Diot N, Dubost R, Garnier L, Bienvenu F, Piriou V, et al. Mise en évidence d'une sensibilisation aux curares lors du diagnostic d'une allergie à la pholcodine. *Rev Fr Allergol*. 1 mars 2012;52(2):97- 100.
77. Ferrenq Dubost R, Le Quang D, Garnier L, Jacquier JP, Viel S, Mullet C. Bilan aux curares chez 19 patients allergiques à la pholcodine : résultats et interprétation. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2018;58(3):259.
78. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of β -Lactam Allergies: Selection and Costs of Antibiotics for Patients With a Reported β -Lactam Allergy. *Arch Fam Med*. 8 janv 2000;9(8):722.
79. Les familles d'antibiotiques [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/antibiotherapie/familles-antibiotiques>

Annexe 1 : Questionnaire ENDA

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR :

Nom : Centre : Date :

PATIENT :

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

PLAINTES ACTUELLES :

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

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

SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

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

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....

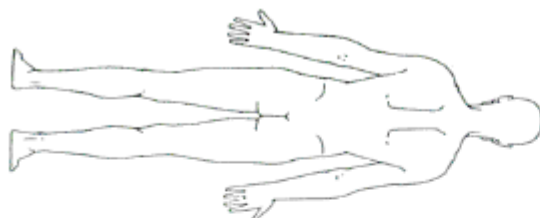
FACTEURS FAVORISANTS:

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

EVOLUTION: Intensité



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



généralisé

SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

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

SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

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

SYMPTOMES ASSOCIES:

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

SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES:

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

SYMPTOMES PSYCHIQUES:

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

IMPLICATION D' AUTRES ORGANES:

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

MÉDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLÈME :

.....

MÉDICAMENTS SUSPECTES:

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

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

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

MÉDICAMENTS EN COURS: Antihistaminiques: β-Bloquants:

Autres médicaments:

HISTOIRE PERSONNELLE :

1) Y A T'IL EU DES SYMPTÔMES SIMILAIRES OBSERVÉS SANS PRISE DU MÉDICAMENT INCRIMINÉ ? : Oui Non Ne sait pas

.....

2) ANTECEDENTS :

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

.....

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

.....

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

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

.....

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

Rubéole Rougeole Hépatite B Diphtérie Autres:

HISTOIRE FAMILIALE :

Allergies / Allergies médicamenteuses :

.....

TESTS DIAGNOSTIQUES :

RESULTATS

1) PENDANT L'EPISODE AIGU:

	DATE	NORMAL	ANORMAL	DOUTEUX
<u>Sang:</u>	<input type="checkbox"/> NFS: <input type="checkbox"/> Eosinophiles:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Autres:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ECP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> CRP / VS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Cytométrie (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Histamine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Foie:</u>	<input type="checkbox"/> Tryptase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> GOT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> GPT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> γGT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Rein:</u>	<input type="checkbox"/> Phosphatase alk.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Créatinine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Méthylhistaminurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Autres:</u>	<input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Médiateurs (IL-4-5-10)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Complexes immuns circ.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Biopsie cutanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Complément	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>

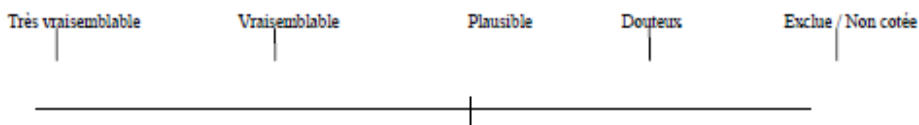
2) AU DECOURS:

	NEGATIF	POSITIF	DOUTEUX	
<u>Tests cutanés:</u>	<input type="checkbox"/> Prick:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> IDR:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Patch:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé	<input type="checkbox"/>
	<u>Tests sanguins:</u>		<input type="checkbox"/> Valeur:	
<input type="checkbox"/> IgE totales		<input type="checkbox"/> Valeur:		
<input type="checkbox"/> IgE spécifiques : <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST		<input type="checkbox"/> Valeur:		
.....		<input type="checkbox"/> Valeur:		
<input type="checkbox"/> IgG spécifiques/Test de Coombs indir:		<input type="checkbox"/> Valeur:		
<input type="checkbox"/> Autre:		<input type="checkbox"/> Valeur:		
<u>Tests cellulaires:</u>	<input type="checkbox"/> TTL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Test d'activation des basophiles (préciser :)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> CAST:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Autre:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>	
<u>Tests de provocation:</u>	<input type="checkbox"/> Anesthésiques locaux :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> AINS :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Aspirine :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Paracétamol :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> β-lactamines :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Autres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

CONCLUSIONS:

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

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



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

REMARQUES:

Annexe 2 : Fiches récapitulatives remises au patient en cas d'éviction du médicament incriminé

Service de Pneumologie
et Immuno-Allergologie
Pr Benoît WALLAERT
Pôle des Maladies Respiratoires
Maladies Orphelines Pulmonaires et
Hypertension Artérielle Pulmonaire
Hôpital Albert Calmette

HYPERSENSIBILITÉ aux pénicillines



Les informations importantes à savoir suite à la découverte de votre allergie

Les pénicillines sont des antibiotiques très largement utilisés. Dans le cadre d'une allergie à une pénicilline, il peut exister des réactions croisées avec toutes les molécules de la famille des bêta-lactamines. Des tests ont dû être réalisés pour écarter ou affirmer ce risque. En attente de ces tests, veuillez éviter cette classe thérapeutique.

L'hypersensibilité et/ou l'allergie aux bêta-lactamines peuvent se traduire par les manifestations suivantes :

Réaction immédiate	Réaction retardée (>1h)
Choc anaphylactique, Urticaire, Angio-œdème, Spasme laryngé, Broncho-spasme	Rash cutané, Urticaire, Angio-œdème, Erythrodermie

Les principaux médicaments à risque sont :

CLASSE	Suffixe/Préfixe	NOMS
Pénicillines	-cilline	<u>Pénicilline du groupe G</u> : benzylpénicilline (Biclinocilline®, Extencilline®, Benzathine-Benzylpenicilline®) <u>Pénicilline du groupe V</u> : Oracilline <u>Pénicilline du groupe M</u> : Oxacilline (Bristopen®), Cloxacilline (Orbenine®) <u>Pénicilline du groupe A</u> : Amoxicilline (Clamoxyl®, Flemoxine®, Agram Hi Concil®, Amodex®, Bristamox®, Bactox®), Amoxicilline + Acide Clavulanique (Augmentin®), Ampicilline(Totapen®), Ampicilline + Sulbactam (Unacim®) <u>Carboxypénicillines</u> : Ticarcilline (Ticarpen®), Ticarcilline + Acide Clavulanique (Claventin®) <u>Urédopénicillines</u> : Mezlocilline (Baypen®), Pipéracilline + Tazobactam (Tazocilline®)
		Réaction croisée possible avec les Céphalosporines et les Carbapénèmes :
Céphalosporine	Cef-	<u>Céphalosporines de 1ère génération</u> : Céfaclor (Alfatil®, Haxifal®, Céfaclor®), Cefatrizine (Cefaperos®), Cefadroxil (Oracefal®, Cefadroxil®), Cefalexine (Keforal®, Ceporexine®), Cefradine (Zeefra®, Dexef®), Cefapirine (Cefaloject®), Cefazoline <u>Céphalosporines de 2ème génération</u> : Cefamandole, Cefuroxime Axétil (Zinnat®, Cepazine®), Céfoxitine (Mefoxin®) <u>Céphalosporines De 3ème Génération</u> Cefixime (Oroken®), Cefpodoxime Proxétyl (Orelox®), Cefotiam Hexetil (Taketiam®, Texodil®), Cefotaxime (Claforan®), Ceftriaxone (Rocephine®, Triacefan®), Ceftazidime (Fortum®) <u>Céphalosporines De 4ème Génération</u> : Cefepime (Axepim®)
Carbapénèmes	-penem	Imipénème+cilastatine, Méropénème, Ertapénème, Doripénème

Attention : Liste non exhaustive

Conseils au médecin traitant

- Contre-indication absolu aux médicaments contenant des pénicillines
- Prescrire un minimum d'associations médicamenteuses
- Eviter les médicaments non indispensables
- Inscrire les traitements, leur date de début et de fin sur le carnet de santé

Conseils au patient

- Ne pas faire d'automédication, ne pas prendre un médicament sans avis médical
- Montrer la carte d'allergie médicamenteuse à tout médecin, dentiste ou pharmacien
- En cas de réaction, arrêter tout traitement et consulter le médecin ou appeler le 15 si réaction sévère
- En cas de réaction visible, faites une photographie si possible
- Ne pas préparer les traitements antibiotiques pour une autre personne (reconstitution de sirop pour vos enfants notamment)

HYPERSENSIBILITÉ à l'ASPIRINE et AINS

Les informations importantes à savoir suite à la découverte de votre allergie

L'aspirine est une molécule actuellement très largement utilisée, pour ses propriétés anti-agrégantes plaquettaires, antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

L'hypersensibilité et/ou l'allergie à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent se traduire par les manifestations suivantes :

Réaction généralisée	Réaction cutanée	Réaction respiratoire
Choc anaphylactique	Prurit Urticaire Angio-œdème Œdèmes cutanés Eruption cutanée	Rhino-conjonctivite Asthme Rhinite

En cas d'allergie à l'aspirine, les réactions allergiques à d'autres médicaments sont possibles par réactions croisées.

Les principaux médicaments à risque sont :

CLASSE	NOMS
Aspirine = Acide acétyl-salicylique	Médicaments contenant de l'aspirine comme Aspégic [®] , Aspirine [®] UPSA / du Rhône / Richard, Kardégic [®] , Alka Seltzer [®] , Aspro [®] , Huvanof [®] , Migpriv [®] , Duoplavin [®] , ...
Anti-inflammatoires non stéroïdiens = AINS	Acéclofénac (Cartrex [®]), Acide Tiaprofénique (Surgam [®]), Alminoprophène (Minalfene [®]), Dexkétoprofène (Enantyum [®] , Kettesse [®]), Diclofénac (Flector [®] , Voltarendolo [®] , Voltarene [®]), Diclofénac + Misoprostol (Artotec [®]), Étodolac (Lodine [®]), Fénoprofène (Nalgésic [®]), Flurbiprofène (Antadys [®] , Cebutid [®]), Ibuprofène (Advil [®] , Antarene [®] , Antarene codéiné [®] , Brufen [®] , Hemagene Tailleur [®] , Ibupradoll [®] , Intralgis [®] , Nureflex [®] , Spedifen [®] , Spifen [®] , Upfen [®]), Ibuprofène + Lysine (Nurofenfem [®] , Nurofenflash [®]), Kétoprofène (Bi Profenid [®] , Ketoprofene [®] , Profemigr [®] , Profenid [®] , Toprec [®]), Nabumétone (Nabucox [®]), Naproxène (Alevetabs [®] , Apranax [®] , Naprosyne [®]), Méloxicam (Mobic [®]), Piroxicam (Feldene [®]), Piroxicam bétadex (Brexin [®] , Cycladol [®]), Ténoxicam (Tilcotil [®]), Célécoxib (Celebrex [®]), Étoricoxib (Arcoxia [®]), Parécoxib (Dynastat [®]), Acide Méfénamique (Ponstyl [®]), Acide Niflumique (Nifluril [®]), Morniflumate (Nifluril [®]), Indométacine (Chrono-Indocid [®] , Indocid [®]), Sulindac (Arthrocin [®]), ...
Faire attention aux : AINS administrés par voie cutanée et ophtalmique	

Attention : Liste non exhaustive

Il n'y a pas de réaction croisée avec le paracétamol !

Conseils au médecin traitant

- Contre-indication absolue aux médicaments contenant aspirine ou AINS
- Prescrire un minimum d'associations médicamenteuses
- Éviter les médicaments non indispensables
- Inscrive les traitements, leur date de début et de fin sur le carnet de santé

Conseils au patient

- Ne pas faire d'automédication, ne pas prendre un médicament sans avis médical
- Montrer la carte d'allergie médicamenteuse à tout médecin, dentiste ou pharmacien
- En cas de réaction, arrêter tout traitement et consulter le médecin ou appeler le 15 si réaction sévère
- En cas de réaction visible, faites une photographie si possible

HYPERSENSIBILITÉ au PARACETAMOL

Les informations importantes à savoir suite à la découverte de votre allergie

Le paracétamol est une molécule actuellement très largement utilisée dans de nombreuses spécialités notamment pour ses effets antipyrétiques et antalgiques.

L'hypersensibilité et/ou l'allergie au paracétamol peuvent se traduire par les manifestations suivantes :

Réaction générale	Réactions cutanées	Réactions respiratoires	ORL
Choc anaphylactique	Urticaire Angio-œdème	Broncho-spasme	Rhinoconjonctivite

Les principaux médicaments à risque sont :

NOMS	
Seul	Algodol®, Dafalgan®, Doliprane®, Dolko®, Claradol®, Efferalgan®
En association	Actifed®, Actron®, Algicalm®, Algisedal®, Algodol®, Algodol caféine®, Algotropyl®, Cefaline®, Claradol caféine®, Claradol codéine®, Clarix état grippal®, Codoliprane®, Compralgyl®, Coquelucedal®, Dafalgan codéiné®, Doli état grippal®, Drill rhume®, Excedrinil®, Fervex®, Flustimex®, Gaosedal codéine®, Geluprane®, Humex®, Ixprim®, Izalgi®, Klipal codéiné®, Lamaline®, Lindilane®, Migralgine®, Novacetol®, Panadol®, Perfalgan®, Prontalgine®, Rhumagrip®, Theinol®, Tramadol/Paracétamol®, Trophire®, Zaldiar®

Attention : Liste non exhaustive

Conseils au médecin traitant

- Contre-indication absolue aux médicaments contenant du paracétamol
- Prescrire un minimum d'associations médicamenteuses
- Eviter les médicaments non indispensables
- Inscrire les traitements, leur date de début et de fin sur le carnet de santé

Conseils au patient

- Ne pas faire d'automédication, ne pas prendre un médicament sans avis médical
- Montrer la carte d'allergie médicamenteuse à tout médecin, dentiste ou pharmacien
- En cas de réaction, arrêter tout traitement et consulter le médecin ou appeler le 15 si réaction sévère
- En cas de réaction visible, faites une photographie si possible

Annexe 3 : Classes d'antibiotiques (79)

	FAMILLE		DCI	
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ENVELOPPES BACTÉRIENNES	BÉTA-LACTAMINES	PÉNICILLINES	Pénicillines du groupe A	Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam
			Pénicillines du groupe G ET V	Benzathine benzylpenicilline Benzathine pénicilline (forme long retard) Benzathine phenoxyéthylpenicilline Pénicillines G = benzylpenicilline sodique Pénicilline V
			Pénicillines du groupe M	Cloxacilline Oxacilline
			Carboxypénicillines	Ticaracilline Ticaracilline + Acide clavulanique
			Uréidopénicillines	Pipéracilline Pipéracilline + Tazobactam
			Aminopénicillines	Prémocillinam
		Témocilline	Témocilline	
	CARBAPÉNÈMES	Ertapénem Imipénem + Cilastatine Méropénem		
	MONOBACTAME	Aztréonam		
	CÉPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1 ^{re} génération (C1G)	Céfaclor Céfadroxil Céfélexine Céfalotine Céfazoline Céfradine	
			Céphalosporines de 2 ^{me} génération (C2G)	Céfamandole Céfoxitine Céfuraxime sodique Céfuraxime axétil
		Céphalosporines de 3 ^{me} génération (C3G)		C3G orales
			C3G injectables	Céfépime Céftaxime Cefpirome Ceftazidime Ceftriaxone
	FOSFOMYCINE	Fosfomycine Fosfomycine trométamol		
GLYCOPEPTIDES	Teicoplanine Vancomycine			
LIPOPEPTIDE	Daptomycine			
POLYMYXINES	Polymyxine E ou colistine			
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES	AMINOSIDES		Amikacine sulfate Gentamicine Neomycine (associée) Nétilmycine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine	
	MACROLIDES ET APPARENTÉS	MACROLIDES VRAIS	Amphotéricine B Azithromycine Clarithromycine Erythromycine Josamycine Midécamycine Roxithromycine	
		LINCOSAMIDES	Clindamycine Lincomycine	
		KÉTOLIDES	Télithromycine	
		SYNERGISTINES	Pristinamycine	
	PHÉNICOLS	Thiamphénicol		
	CYCLINES	Chlortétracycline Doxycycline Lymécycline Méthylène cycline Minocycline Tigécycline		
	ACIDES FUSIDIQUES	Acide fusidique		
	OXAZOLIDINONES	Linézolide Tedizolid		
	INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES	QUINOLONES	QUINOLONES URINAIRES	QUINOLONES 1 ^{ère} GÉNÉRATION Acide pipémidique Fluméquine
			FLUROQUINOLONES	Énoxacine Loméfloxacine Norfloxacine
QUINOLONES SYSTÉMIQUES			FLUROQUINOLONES	Ciprofloxacine Ofloxacine Péfloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine
QUINOLONES ANTIPNEUMOCOCCIQUES		FLUROQUINOLONES		
QUINOLÉINES		Hydroxyquinoléine		
MUPIROCINE		Mupirocine		
AUTRES	Rifampicine			
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE	SULFAMIDES		Sulfadiazine Sulfadiazine + Pyméthamine Sulfaméthizol Sulfafurazole + Érythromycine Sulfaméthoxazole + Triméthoprimine (Cotrimoxazole)	
MÉCANISMES COMPLEXES OU MÉCONNUS	PRODUITS NITRÉS	NITROFURANES	Nitrofurantoina Nitrofurazide	
		NITRO-IMIDAZOLES	Métronidazole Ornidazole Tinidazole	
ANTITUBERCULEUX	Éthambutol Isoniazide Isoniazide + Rifampicine Pyrazinamide Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine Rifabutine Rifampicine			



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DEGOR Lucie INE : 0904018538W

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

27	06	2019
jour	mois	année

 à 18 h. 15. Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : DEGOR

Avis du directeur de thèse

Nom : ROGER

Prénom : Naoline

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : Motif

Date :
Signature:

Avis du président du jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 24/4/19
Signature: [Signature]

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable


Le Doyen
B. DÉCAUDIN


NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DEGOR
Prénom : Lucie

Titre de la thèse : Démarche de prise en charge des allergies médicamenteuses courantes

Mots-clés : Allergie médicamenteuse, pharmacien, tests allergologiques, tests cutanés, tests biologiques, test de provocation orale.

Résumé :

L'allergie médicamenteuse est une thématique très répandue qui inquiète beaucoup les professionnels de santé lors du choix d'un traitement pour le patient. Environ 7% de la population générale rapporte une allergie à un ou plusieurs médicaments. Pour autant, uniquement 10% de ces patients sont réellement allergiques. Différents tests (cutanés, biologiques, provocations orales) peuvent être mis en place pour poser le diagnostic d'allergie médicamenteuse.

Le pharmacien, du fait de sa proximité avec le patient, doit connaître les différents symptômes possiblement liés à une allergie médicamenteuse et doit savoir orienter le patient en cas de suspicion d'allergie médicamenteuse. De plus, il doit connaître la démarche diagnostique d'une allergie médicamenteuse pour conseiller et rassurer le patient. Enfin, il doit être vigilant à chaque délivrance de médicament et utiliser tous les outils mis à sa disposition pour éviter la prise d'un médicament à risque pour le patient.

Membres du jury :

Président :

Monsieur DINE Thierry, *Professeur de pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Pharmacien praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin.*

Directeur, conseiller de thèse :

Madame ROGER Nadine, *Maître de Conférences d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.*

Assesseurs :

Madame CARRIE Hélène, *Maître de Conférences en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille.*

Madame BARON Anne, *Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire de la pharmacie des Sarts à Mons-en-Baroeul.*