

Prévention du risque allergique peranesthésique
Recommandations pour la pratique clinique

Tests cutanés pour le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux et aux antibiotiques¹

Cutaneous tests in anaphylactic reactions to local anaesthetics or antibiotics

F. Leynadier *

Centre d'allergologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

Reçu le 30 mai 2002; accepté le 30 mai 2002

La recherche bibliographique a été faite dans 3 bases de données (Medline, Pascal et Excerpta Medica) à partir des mots-clés suivants : « *anaphylaxis* » et « *anesthesia and analgesia* », en excluant « *neuromuscular blocking agent* », ont été croisés avec or and « *skin test* », « *predictive value of tests* », « *diagnostic errors* », (en mots-clés MeSH ou « Medical Subject Heading » ou en texte), restreinte aux articles relatifs à l'Homme, en langue anglaise et française et à partir de 1990. Ont été exclus les revues générales, les chapitres de livres, et les mises au point n'apportant pas de données chiffrées. Au total, sur les 170 références analysées, seules 54 d'entre elles ont été retenues.

La plupart des complications non allergiques aux anesthésiques locaux sont bien documentées : réaction vagale, syndrome d'hyperventilation avec ou sans attaque de panique, surdosage, méthémoglobinémie, emphysème sous-cutané par insufflation d'air dans un canal dentaire dévitalisé.

L'allergie de type immédiat est à l'inverse exceptionnelle. La plupart des publications antérieures à 1990 décrivant des tableaux compatibles avec une allergie dépendante des IgE ne sont plus crédibles car aucune ne comporte de test cutané au latex, alors que cet allergène est pratiquement le seul responsable des accidents survenant en cabinet

dentaire. Ainsi, dans la revue générale de Soto-Aguilar et al. [1] portant sur les observations d'allergie immédiate supposée, antérieures à 1990, on constate que la plupart ne comportent pas de tests cutanés à l'anesthésique local. En revanche, on retrouve environ une vingtaine de cas incluant un test cutané positif et bien entendu sans test au latex. Par ailleurs, de nombreux faux positifs sont rapportés avec l'utilisation des patch tests, il est donc nécessaire de pratiquer des tests intradermiques qui sont plus spécifiques [2].

Trois études plus récentes incluent en tout 274 patients consultant pour un effet secondaire d'apparence allergique et 45 témoins (Tableau 1) [3-5]. Ces données et celles de l'expérience des grands centres d'allergie française qui testent chacun 400 à 500 patients et témoins en IDR chaque année, permettent de tirer des conclusions.

Hodgson et al. [3] utilisent la technique des « scratch-tests » abandonnée depuis plus de 10 ans en raison de sa faible spécificité (nombreux faux positifs). Ces auteurs emploient des concentrations élevées (2 et 3 %) d'anesthésique, avec ou sans vasoconstricteur, alors que ces derniers rendent, en pratique, illisibles les tests intradermiques. Il est d'usage en France d'utiliser la lidocaïne à 1 % sans vasoconstricteur en IDR 0,05 mL, ce qui n'induit jamais de faux positif, à condition d'avoir exclu les patients atteints de dermographisme. Lorsque l'histoire clinique est en faveur d'une authentique réaction d'allergie immédiate, ces tests sont effectués à une dilution de 1/1000^e puis de 1/100^e.

L'injection sous-cutanée en simple aveugle de 2 mL de sérum physiologique à 43 patients, dont la clinique évoquait

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francisque.leynadier@tnn.ap-hop-paris.fr
(F. Leynadier).

¹ Cet article a fait l'objet d'une première publication dans Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21 (suppl 1) : 113–20.

Tableau 1
Patients consultants pour suspicion d'allergie à un anesthésique local

Référence	Patients (n)	Tests cutanés à lecture immédiate	Provocation : Injection sous-cutanée
Hodgson et al. [3]	« allergiques » : 90 Témoins : 45	IDR* : 24,6 % + IDR* : 8,8 % +	** – ND
Fisher et al. [4]	187	IDR 1/100 puis 1/10 (bupivacaïne 0,5 %)	Lidocaïne Bupivacaïne Prilocaine
Gall et al. [5]	177	Prick et IDR tous négatifs	2 patients +

*lidocaïne 2 %, lidocaïne 2 %/vasocaïne, lidocaïne 3 %/prilocaine 3 %, prilocaine 3 %/vasocaïne, mépivacaïne.

**Injection intrabuccale.

une réaction d'ordre psychologique, entraîne des symptômes chez 29 d'entre eux (67 %) [4]. Ce résultat jette un sérieux discrédit sur les travaux comportant des épreuves de provocation qui n'incluent pas la technique du double aveugle. Des réactions non allergiques peuvent en effet apparaître : les auteurs comparent en double insu l'effet de la prilocaïne à 0,05 % avec ($n = 100$) ou sans parabens ($n = 100$), par voie intraveineuse pour anesthésie régionale [6]. Vingt et un malades sur 200 ont une réaction locale érythémateuse fugace (1 h) et tous des IDR négatives, ce qui est très en faveur d'une éventuelle réaction pharmacologique.

En conclusion, la démarche pratique peut être la suivante : en cas de réaction avec faible probabilité d'allergie immédiate, pratiquer une IDR (0,05 mL d'un ou de plusieurs anesthésiques à 1 % ou moins, sans vasoconstricteur). Puis, en cas de négativité, une injection sous-cutanée (de provocation) de 1 à 2 mL permet de rassurer le patient s'il ne l'a pas été par le résultat du test et/ou les explications qui lui ont été données.

En cas de tableau pouvant évoquer une allergie immédiate (choc anaphylactique authentique, urticaire généralisée), et si aucun autre facteur étiologique n'est trouvé (latex, autres médicaments), les IDR sont effectuées toutes les 20 minutes à des concentrations croissantes (anesthésique dilué 1000 fois (1/1000^e), puis au 1/100^e, puis au 1/10^e, puis pur) en cas de négativité. Dans ce dernier cas, l'épreuve de provocation mérite d'être pratiquée en double aveugle avec la surveillance habituelle prévue dans ce cas.

1. Réactions retardées aux anesthésiques locaux

L'eczéma de contact aux dérivés aminés en para d'un cycle benzénique, dont la procaine, est connu de longue date. L'eczéma des mains à la procaine était une pathologie professionnelle fréquente chez les chirurgiens-dentistes avant l'ère des anesthésiques de type « amide ». Cependant, l'allergie retardée aux anesthésiques de type amide est de plus en plus souvent rapportée. Le diagnostic repose sur l'histoire clinique et sur les tests épicutanés (patch-tests) pratiqués à l'aide de batteries standardisées et commercialisées (IRCDG : *International research contact dermatitis group*).

L'étude de Sidhu et al. [7] menée de 1988 à 1998 au Royaume Uni sur 5464 patients subissant des patchs aux « Caïne Mix III » (benzocaïne 5 % + tétracaïne 2,5 % + dibucaïne 2,5 % dans la vaseline) et aux « Mix IV » (amylocaïne 2,5 % + lidocaïne 10 % + procaine 2,5 %) avec lecture à 48 et 96h, montre une prévalence de 1,7 % (92 patients). Des patchs ultérieurs à chacun des constituants montrent que les dérivés ester sont positifs dans la majorité des cas, si l'on exclut la dibucaïne qui est un anesthésique topique.

La prévalence de l'allergie retardée varie selon les pays, en fonction des habitudes thérapeutiques : par exemple, la positivité à la benzocaïne est de 1 % au Danemark contre 10 % en Allemagne (topique anal ou suppositoire). L'étude de Shidhu et al. [7] montre aussi la difficulté de la lecture des patchs : 89 autres patients avaient un résultat considéré comme réaction d'irritation par un dermatologue averti.

Le travail de Weightman et al. [8] mené en Australie, rapporte 29 cas d'eczéma de contact à la lidocaïne confirmés par patch (batterie standardisée européenne). L'analyse de la littérature antérieure leur permet de retrouver 33 cas, ce qui ajouté à leur série, conduit à 62 cas : 49 d'entre eux (79 %) émanent d'Australie, pays où la vente libre de topiques contenant de la lidocaïne a doublé entre 1985 et 1996.

En conclusion, les tests épicutanés, pratiqués par un médecin expérimenté dans ce domaine, permettent de confirmer le diagnostic, d'en vérifier la pertinence et surtout de proposer l'utilisation d'un autre anesthésique, négatif en tests cutanés.

2. Les antibiotiques

Les réactions allergiques aux antibiotiques peuvent être classées en 3 groupes en fonction du délai d'apparition des symptômes après contact avec le médicament.

• *Les réactions immédiates* (dans les 2 h) représentées par le choc anaphylactique et/ou l'urticaire aiguë avec ou sans angio-œdème ; le plus souvent un mécanisme dépendant des immunoglobulines E (IgE) y est probable, justifiant la pratique de tests cutanés à lecture immédiate par prick-test et/ou intradermoréaction [9-14].

- Les réactions *semi-tardives*, dont certaines peuvent dépendre des IgE [9,15].

- Les réactions *tardives*, survenant après 72 h de traitement impliquent le plus souvent un mécanisme cellulaire (lymphocytes T4 et T8, etc.), justifiant la pratique de tests cutanés à lecture retardée [15–20] : intradermoréaction et/ou tests épicutanés (ou patch-tests) [21–28].

Compte tenu de la prévalence élevée, réelle ou supposée, des réactions allergiques immédiates et retardées aux bêta-lactamines, les méthodes et les résultats des tests cutanés sont bien documentés dans la littérature avec, pour certaines études, validation des tests à l'aide d'une épreuve de provocation spécifique. Le rôle d'IgE spécifiques dirigées contre des métabolites réactifs est bien établi [9,15,29].

Il s'agit donc d'un modèle permettant une extrapolation à d'autres classes d'antibiotiques, bien que pour ces derniers les connaissances sur les divers métabolites réactifs y soient beaucoup moins documentées que pour les bêta-lactamines. Les tests cutanés sont réalisés avec les déterminants majeurs (PPL) et mineurs (MDM) de la pénicilline. L'amoxicilline, l'ampicilline et les céphalosporines sont testées à la concentration de 20 mg·mL⁻¹.

Les contre-indications de réalisation des tests cutanés aux diverses bêta-lactamines sont [9,19] : syndrome de Stevens-Johnson (ectodermose pluri-orificielle), syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique aiguë), pathologie viscérale immunoallergique : néphropathie interstitielle aiguë, hépatite sévère, cytopénie (thrombopénie, etc.) ; maladie sérique avérée ; traitement par bêtabloquant ; dermatographisme ; traitement en cours par médicament à activité antihistaminique H1 ; absence de consentement éclairé ; absence de moyens adéquats de réanimation. Prick test négatif si papule ≤ 3 mm et érythème absent, test douteux si papule de 3 à 5 mm et érythème discret et test positif si papule ≥ 5 mm et érythème présent. Les concentrations doivent être 10 ou 100 fois inférieures lorsque l'histoire clinique est en faveur d'un choc anaphylactique.

2.1. Tests cutanés

2.1.1. Aux déterminants de la pénicilline G

La fiabilité des tests cutanés à lecture immédiate à l'aide du déterminant majeur de la pénicilline G [14,19,21,23,27,28,30–34] (Péni G) fixé sur une polylysine (benzylpénicilloyl polylysine ou PPL) et du mélange de déterminants mineurs (MDM : benzylpénicilline, benzylpénicilloate disodique, etc.) est bien établie pour les allergies aux pénicillines ne comportant pas une chaîne latérale aminée.

Pour la pénicilline G, on commence par un prick-test à l'aide du PPL, suivi 20 min plus tard, en cas de négativité, d'une injection intradermique (0,03 à 0,05 mL) de PPL qui, si elle est négative est suivie d'un prick-test au MDM, puis

d'une IDR en cas de négativité. Ce schéma est adapté en fonction de la pertinence et de la gravité du tableau clinique.

Les effets secondaires des tests cutanés sont très rares : 1,1 % sur 348 patients [23] si le prick-test précède toujours l'IDR. Dans une série de 5063 patients testés, Gadde et al. rapportent un effet secondaire (mineur local ou systémique, tels une urticaire ou un prurit) chez seulement 13 patients (0,3 %) [21]. En revanche, ceux des tests cutanés effectués par une injection de Péni G sont jugés dangereux et peu fiables [23,24,28].

L'incidence de tests cutanés positifs dans la littérature varie selon le recrutement spécifique et/ou la sélection des malades à partir de leur histoire clinique. Ils sont positifs, avec le PPL dans 80 à 90 % des cas, et avec le MDM dans 14 à 22 % [9]. Chez des sujets adultes sans antécédent avéré d'allergie à la pénicilline, on estime que 1,7 à 4 % d'entre eux auront au moins un test cutané positif (PPL ou MDM). L'incidence des tests cutanés positifs dans 2 grandes séries prospectives portant sur 6389 patients nécessitant un traitement par pénicilline pour maladies sexuellement transmissibles ou d'autres pathologies infectieuses est de 22 % des 726 patients ayant une histoire clinique compatible [34] et de 7,1 % (soit 55 des 776 de la série de Gadde) [21]. En revanche, lorsque l'histoire clinique est négative, ces pourcentages sont respectivement de 0,05 et de 1,7 % [21,34].

Les données de la littérature confirment que le risque d'anaphylaxie grave est nul lors de l'administration de pénicilline G ou A à des malades ayant des tests cutanés négatifs aux déterminants majeurs et mineurs. L'incidence d'une urticaire ou de réactions cutanées modérées en quelques heures est estimée de 1 à 3 %. Dans la série de Sogn et al. [34], elle est de 0 % lorsque l'histoire est négative et de 1,2 % lorsque l'histoire est positive et dans celle de Gadde et al. [21], ces chiffres sont respectivement 0,5 et 2,9 %. Il est à noter que parmi ces patients, deux d'entre eux, qui ont fait un choc modéré au test, avaient un antécédent de choc anaphylactique sévère à la pénicilline. Il convient donc d'avoir une extrême prudence dans ce cas, même si les tests sont négatifs.

2.1.2. Aux aminopénicillines

Au cours des 10 dernières années, il est apparu évident que ces tests étaient insuffisants pour confirmer le diagnostic d'allergie aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline, etc.). Dès 1990, ont été rapportées des séries de choc anaphylactique ou d'urticaire aiguë par aminopénicilline chez des patients ayant des tests cutanés négatifs aux PPL et MDM et tolérants la Péni G [13,24,27,31–33,35–38]. L'utilisation croissante des aminopénicillines au détriment de la pénicilline G ou A explique que l'allergie à ces molécules soit devenue fréquente [11].

Tableau 2

Intérêt diagnostique des tests cutanés (prick et/ou IDR) à lecture immédiate dans l'allergie aux aminopénicillines

Référence	Patients testés (n)	Patients allergiques (n) (après tests cutanés et/ou dosage IgE spécifiques et/ou provocation)	Tests cutanés	
			Positif à PPL et et/ou MDM et/ou AMX et/ou AMP	Positifs à AMX et/ou AMP uniquement
Vega et al. [13]	177	54 (tolèrent Pén G)	4	34
Macy et al. [24]	348	60	59	1
Audicana et al. [30]	34 (sélectionnés*)	34	16	9
Romano et al. [33]	48 (sélectionnés)	48	32	0
Silviu-Dan et al. [38]	112	21	11	10
Sastre et al. [42]	576	76	***	11
Total	1295	293	122 (?)	65

*à partir de tests cutanés ;

***non précisé ; AMX : amoxicilline AMP : ampicilline.

La fonction aminée présente sur la chaîne latérale R1, et absente sur la Pén G, serait le site allergénique sans que soit nécessaire une ouverture du cycle bêtalactame qui conduit aux principaux métabolites réactifs de la Pén G [32,39,40].

De nombreuses publications originales comportent des tests cutanés à lecture immédiate à l'aide de ces aminopénicillines mais leur analyse n'est pas simple car : 1) le nombre de patients est parfois restreint ; 2) le diagnostic est parfois retenu sur la seule présence d'IgE spécifiques, dont la fiabilité est faible, sans provocation par l'amoxicilline ; 3) d'autres aminopénicillines ne sont pas toujours étudiées comme l'ampicilline qui ne comporte pas la fonction phénylglycine [41] ; 4) la méthodologie des tests cutanés n'est pas uniforme ; 5) la positivité d'un test cutané aux seules aminopénicillines varie d'une étude à l'autre.

Globalement, les études européennes, et espagnoles en particulier, montrent une fréquence bien plus élevée de tests isolément positifs aux aminopénicillines que les quelques travaux nord-américains.

Le pourcentage de tests cutanés positifs à une seule aminopénicilline varie de 0 % [37] à 63 % (Tableau 2). Blanca et al. [31] rapporte un pourcentage de 40 % sur une série sélectionnée de seulement 20 patients, et 8 d'entre eux ont eu une réaction systémique parfois sévère soit lors des tests cutanés soit lors du test de provocation avec administration per os de l'amoxicilline, tout comme d'ailleurs les 12 patients dont tous les tests cutanés étaient négatifs.

Il n'en demeure pas moins qu'une allergie immédiate isolée aux aminopénicillines est possible : par exemple dans une série personnelle non publiée portant sur 750 patients suspects d'allergie à l'amoxicilline et ayant des tests cutanés négatifs à PPL et MDM, Mendelson observe 8 % de réactions systémiques lors de la réintroduction d'amoxicilline [9].

2.1.3. Aux céphalosporines

L'allergie immédiate croisée entre, d'une part, les pénicillines et aminopénicillines et, d'autre part, les céphalosporines n'est pas clairement établie, même si des études rétrospectives considèrent qu'elles se situent entre 3 et 10 % [12,35,42-45].

Il était classique de considérer que les céphalosporines de 1^{ère} génération étaient, à cet égard, plus dangereuses, mais aucune étude ne peut confirmer cette affirmation.

Dans la littérature, seules 3 études ont inclus un nombre important de patients explorés par tests cutanés classiques (déterminants de la Pén G, aminopénicilline, etc.). L'étude d'Audicana et al. [30] porte sur 34 patients ayant une allergie documentée aux PPL, MDM, amoxicilline et/ou ampicilline chez lesquels sont pratiqués des tests cutanés à la céfalexine (5 fois positifs = 17 %) et à la ceftadizine (aucun test positif). Les patients ayant des tests cutanés négatifs pour les deux céphalosporines tolèrent bien une provocation orale à l'aide de ces deux antibiotiques. L'étude de Sastre et al. [42] porte sur 76 allergiques documentés par tests cutanés (MDM, PPL et aminopénicillines). Parmi eux, 16 patients ont une allergie uniquement à l'amoxicilline et tolèrent bien la Pén G. Une provocation orale est faite à l'aide de céfadroxil (comportant la chaîne latérale aminée). Deux patients seulement (12 %) ont une réaction immédiate modérée. L'étude de Miranda et al. [45] porte sur 21 sujets allergiques isolément à l'amoxicilline (provocation négative à la pénicilline) à qui l'on réadministre du céfadroxil. Huit (38 %) patients ont une réaction immédiate. En revanche, aucun de ces malades n'a d'effet secondaire au céfamandol. Enfin, l'étude de Pichichero et al. [27] isole 26 enfants ayant une forte suspicion clinique d'allergie immédiate à une céphalosporine et qui ont eu des tests cutanés avec la céphalosporine suspectée : 50 % d'entre eux avaient un test

Tableau 3

Evolution des tests cutanés à lecture immédiate dans le temps

Référence	1 ^{ers} tests cutanés	Tests cutanés de 1 à 12 mois	Tests cutanés ≥ 5 ans après
Parker et al. [10]	17 –	3 (16 %) +	ND
Patriarca et al. [25]	48 +	ND	28 (58 %) –
Lopez-Serrano et al. [46]	207 –	10 (5 %) +	ND
Blanca et al. [47]	24 + (amino P seules)	12 (50 %) –*	5 (100 %) –*
	31 + (PPL/MDM/ et/ou amino P)	6 (19 %) –*	5 (28 %) –*

positif à cette céphalosporine. Dans cette même étude, on constate que 84 patients avaient des tests positifs aux déterminants de la Pén G. Le suivi permettra de montrer que 43 traitements par céphalosporines ont été effectués et que seulement 2 enfants ont une réaction immédiate modérée.

Il semble que les tests cutanés aux céphalosporines soient utiles et d'une fiabilité à peu près équivalente à celle obtenue avec les aminopénicillines.

Quelques études *in vitro* (par inhibition de RAST) révèlent que l'allergie aux céphalosporines serait plus souvent liée aux chaînes latérales (R3) [9].

Dans ce domaine, la recommandation de Mendelson d'ajouter aux tests cutanés habituels une ou plusieurs céphalosporines paraît raisonnable chez les patients qui ont eu une « réaction allergique » à une bêtalactamine sans avoir de précision sur la molécule utilisée [9]. Si tous les tests cutanés sont négatifs, l'administration *per os* d'une céphalosporine avec surveillance en milieu hospitalier de 2 à 3 h s'avère suffisante.

2.2. Répétition des tests cutanés dans le temps

Des tests cutanés négatifs peuvent se positiver dans le temps (Tableau 3), probablement par le biais d'un nouveau traitement ou par celui d'une contamination occulte (verre contaminé, etc.), contamination révélée parfois par un choc anaphylactique [48]. Inversement, des tests positifs peuvent se négativer, c'est plus souvent le cas des aminopénicillines que celui des déterminants de la Pén G [9,22]. Ces résultats peuvent expliquer la faible sensibilité des tests cutanés effectués trop longtemps après l'accident allergique bien que cette donnée ne soit pas retrouvée dans des études transversales [24,27]. Il semble donc prudent de pratiquer de nouveau des tests cutanés pour les patients qui auraient eu une histoire clinique évocatrice d'allergie immédiate et dont les tests cutanés auraient été négatifs.

2.3. Réactions allergiques ne dépendant pas des IgE spécifiques

La plus connue est la maladie sérique atypique au céfclor qui survient dans 0,025 à 0,5 % des traitements [18,44]. L'étude de Kearns et al. [17] porte sur 20 sujets ayant eu une réaction « allergique » au céfclor, dont 10 de

type maladie sérique atypique. Elle montre que le métabolite du céfclor, mais pas celui du loracarbacef, induit *in vitro* une cytotoxicité lymphocytaire (100 ± 29 %) uniquement chez les patients ayant eu une maladie sérique atypique mais pas chez des sujets qui ont eu un tableau de toxidermie tardive ou de réaction de type immédiat avec ce médicament. Ces résultats confirment l'absence de risques, lors de la réintroduction d'une autre bêtalactamine, y compris de céphalosporines, chez les sujets ayant eu une telle maladie sérique au céfclor.

Les autres effets secondaires de type allergique considérés comme indépendants des IgE sont nombreux : purpura, arthralgie, érythème polymorphe, prurit, etc. [9,16,20]. Surtout, en terme de prévalence, ce sont les rashes maculo-papulaires et/ou les urticaires retardées avec prurit. Ils apparaissent en général après 1 à 2 jours de traitement. Un nombre croissant d'études montre l'intérêt des tests cutanés à lecture retardée soit par la technique des patch-tests (épicutanés) soit par simple intradermo-réaction avec lecture à 48 et 72 h ou 96 h [19,22,26,49].

L'étude de Romano et al. [49] montre que le test intradermique à $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ est plus sensible que le patch-test (lequel est de surcroît suspecté d'induire une sensibilisation). Chez 111 malades ayant eu un érythème ou un rash maculo-papulaire, 62 ont un test cutané positif lors de la lecture retardée. Dans 72 % de ces cas, il s'agissait d'une aminopénicilline. En revanche, chez 42 patients ayant eu un exanthème ou équivalent et chez qui les tests à lecture retardée étaient négatifs, une épreuve de réintroduction n'a entraîné aucun effet secondaire.

Les mêmes résultats sont rapportés par Patriarca et al. [26] sur une série de 30 patients sélectionnés sur la négativité des tests cutanés à lecture immédiate et la positivité d'au moins 1 patch-test à une série de bêtalactamines incluant des céphalosporines. Dans ce travail, des aminopénicillines étaient impliquées dans 86,4 % des cas. Dans 19 des cas, le tableau correspondait à un rash maculo-papulaire survenant en moyenne 15 h après le début du traitement. La réintroduction de bêtalactamines ayant donné un patch négatif était bien tolérée, ce qui permettait aux auteurs de trouver une valeur prédictive négative de 95,2 %, grâce à l'exclusion des bêtalactamines à patch positifs.

Enfin, le travail de Lisi et al. [22] montre une positivité des patch-tests chez 10 des 32 (31 %) patients qui ont eu un

rash maculo-papulaire mais ces auteurs ne distinguent pas, dans leurs résultats, les lectures immédiates et retardées des intradermo-réactions (dont certaines étaient sans doute positives en lecture retardée).

Il paraît donc probable que la plupart des tableaux de rashes maculo-papulaires puissent être considérés comme des équivalents d'eczéma de cause interne, ce qui est conforté par les biopsies cutanées [26].

La Société européenne de dermite de contact a récemment proposé un protocole permettant d'uniformiser la pratique des tests aux médicaments [50].

3. Conclusion

Toutes les allergies aux bêta-lactamines nécessitent un bilan avec tests cutanés à lecture immédiate à l'aide des déterminants de la Pénicilline G, de l'amoxicilline, de l'ampicilline et au moins du médicament suspecté lui-même, permettant souvent de confirmer le diagnostic d'allergie IgE dépendante (choc anaphylactique, angio-œdème et/ou urticaire aiguë). En cas de négativité, un test de réintroduction sous stricte surveillance hospitalière spécialisée peut être utile, en évitant la molécule suspectée s'il s'agissait d'un choc anaphylactique [51].

La recherche d'IgE spécifiques paraît moins sensible et moins spécifique que les tests cutanés [52]. Lorsqu'il s'agit de réactions plus tardives, notamment de rashes maculo-papulaires, la lecture retardée des intradermoréactions doit être pratiquée confirmant souvent la responsabilité d'une molécule et permettant, si besoin est, d'envisager un traitement de substitution par une bêta-lactamine.

Deux études récentes proposent d'ajouter aussi un test de transformation lymphoblastique pour compléter les investigations, mais cette attitude mérite d'être mieux documentée [53,54].

Références

- [1] Soto-Aguilar MC, de Shazo RD, Dawson ES. Approach to the patient with suspected local anesthetic sensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 1998;18:851–65.
- [2] Ruzicka T, Gerstmeier M, Przybilla B, Ring J. Allergy to local anaesthetics. Comparison of patch test with prick and intradermal test results. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1202–8.
- [3] Hodgson TA, Shirlaw PJ, Challacombe SJ. Skin testing after anaphylactoid reactions to dental local anesthetics. A comparison with controls-oral. *Surg Oral Med Pathol* 1993;75:706–11.
- [4] Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:611–4.
- [5] Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:933–7.
- [6] Kajimoto Y, Rosenberg ME, Kytta J, et al. Anaphylactoid skin reactions after intravenous regional anaesthesia using 0,5 % prilocaine with or without preservative. A double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:782–4.
- [7] Sidhu SK, Shaw S, Wilkinson JD. A 10-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermatitis* 1999;10:57–61.
- [8] Weightman W, Turner T. Allergic contact dermatitis from lignocaine: report of 29 cases and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1998;39:265–6.
- [9] Mendelson LM. Adverse reactions to betalactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin N Am* 1998;18:745–57.
- [10] Parker PJ, Parrinello JT, Condemi JJ, Rosenfeld SI. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:213–7.
- [11] Ponvert C, Le Clainche L, De Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupé J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104:E45–E45.
- [12] Sastre J, Quirce S, Novalbos A, Lluch-Bernal M, Bombin C, Umpierrez A. Occupational asthma induced by cephalosporins. *Allergy* 1999;13:1189–91.
- [13] Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Carmona MJ, Miranda A, Perez-Estrada M, et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 1994;49:317–22.
- [14] Weiss ME. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515–21.
- [15] Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Nonimmediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563–7.
- [16] Jimenez I, Anton E, Picans I, Sanchez I, Quinones MD, Jerez J. Fixed drug eruption from amoxicillin. *Allergol Immunopathol (madr.)* 1997;25:247–8.
- [17] Kearns GL, Wheeler JG, Rieder MJ, Reid J. Serum sickness-like reaction to cefaclor: lack of in vitro cross-reactivity with loracarbef. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:686–93.
- [18] Parra FM, Igea JM, Martin JA, Alonso MD, Lezaun AST. Serum sickness-like syndrome associated with cefaclor therapy. *Allergy* 1992;47:439–40.
- [19] Weiss ME, Adkinson F. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 1998;18:731–44.
- [20] Yawalkar N, Reimers A, Hari Y, Hunziker T, Gerber H, Muller U, et al. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis associated with ceftriaxone- and metronidazole-specific T cells. *Dermatology* 1999;199:25–30.
- [21] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456–63.
- [22] Lisi P, Lapomarda V, Stingeni L, Assalve D, Hansel K, Caraffini S, et al. Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. *Contact Dermatitis* 1997;37:151–4.
- [23] Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:586–91.
- [24] Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:281–5.
- [25] Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Milani A. Positive allergological tests may turn negative with no further exposure to the specific allergen: a long-term, prospective, follow-up study in patients allergic to penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:162–5.

- [26] Patriarca G, D'ambrosio C, Schiavino D, Larocca LM, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:257–66.
- [27] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137–43.
- [28] Wen ZM, Ye ST. Skin testing in patients with high risk of anaphylactic reactions to penicillin. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1993;11:13–8.
- [29] Sanz ML, Garcia BE, Prieto I, Tabar A, Oehling A. Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:89–93.
- [30] Audicana M, Bernalola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Munoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994;49:108–13.
- [31] Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins: study of the incidence in subjects allergic to β -lactams. *Clin Exp Allergy* 1990;20:475–81.
- [32] Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. New aspects of allergic reactions to β -lactams: cross-reactions and unique specifics. *Clin Exp Allergy* 1994;24:407–15.
- [33] Romano A, Blanca M, Mayorga C, Venuti A, Gasbarrini G. Immediate hypersensitivity to penicillins. Studies on Italian subjects. *Allergy* 1997;52:89–93.
- [34] Sogn DD, Evans RD, Shepherd GM, Casale TB, Condemni J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025–32.
- [35] Martin JA, Igea JM, Fraj J, Lezaun A, Parra F, Losada E. Allergy to amoxicillin in patients who tolerated benzylpenicillin, aztreonam, and ceftazidime. *Clin Infect Dis* 1992;14:592–3.
- [36] Romano A, Quarantino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513–7.
- [37] Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Vega JM, Mayorga C, Garcia J, et al. Allergic reactions to ampicillin. Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1425–31.
- [38] Silviu-Dan F, McPhillips S, Warrington RJ. The frequency of skin test reactions to side-chain penicillin determinants. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:694–701.
- [39] Baldo BA, Pham NH, Weiner J. Detection and side-chain specificity of IgE antibodies to flucloxacillin in allergic subjects. *Allergy* 1995;8:171–7.
- [40] Herve M, De La Rocque F, Bouhanna A, Albengres E, Reinert P. Exploration of 112 children suspected of amoxicillin allergy. Indications and efficacy of oral provocation test. *Arch Pediatr* 1998;5:503–9.
- [41] Moreno F, Blanca M, Mayorga C, et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108:74–81.
- [42] Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, De Las Heras M, et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 1996;51:383–6.
- [43] Igea JM, Fraj J, Davila I, Cuevas M, Cuesta J, Hinojosa M. Allergy to cefazolin: study of in vivo cross reactivity with other betalactams. *Ann Allergy* 1992;68:515–9.
- [44] Levine LR. Quantitative comparison of adverse reactions to cefaclor vs amoxicillin in a surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:358–61.
- [45] Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671–7.
- [46] Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;15:179–84.
- [47] Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, De Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918–24.
- [48] Blanca M, Garcia J, Vega JM, Miranda A, Carmona MJ, Mayorga C, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. *Clin Exp Allergy* 1996;26:335–40.
- [49] Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113–8.
- [50] Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of Cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321–8.
- [51] Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186–90.
- [52] Garcia JJ, Blanca M, Moreno F, Vega JM, Mayorga C, Fernandez J, et al. Determination of IgE antibodies to the benzylpenicilloyl determinant: a comparison of the sensitivity and specificity of three radio allegro sorbent test methods. *J Clin Lab Anal* 1997;11:251–7.
- [53] Cederbrant K, Stejskal V, Broman P, Lindkvist L, Sundell K. In vitro lymphocyte proliferation in the diagnosis of allergy to phenoxy-methylpenicillin. *Allergy* 1998;53:1155–61.
- [54] Schnyder B, Pichler WJ. Skin and laboratory tests in amoxicilline- and penicillin- induced morbiliform skin eruption. *Clin Exp Allergy* 2000;30:590–5.