

Année 2009

N° : 43.

**L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE
AU CABINET DENTAIRE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

SHINODA Marie

Née le 27 avril 1983 à Nantes

Le jeudi 3 décembre 2009 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Alain JEAN
Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD
Assesseur : Monsieur le Docteur Yann DUBREIL

Directeur : Monsieur le Docteur Léon-Philippe CLERGEAU

Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	12
PREMIERE PARTIE : DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE.....	14
1. Définitions.....	15
1.1.L'allergie et l'hypersensibilité.....	15
1.2.Les allergènes.....	15
1.3.L'atopie.....	16
1.4.L'allergie médicamenteuse.....	16
2. Les différents mécanismes de la pathologie iatrogène médicamenteuse.....	17
2.1.Mécanismes immunologiques.....	17
2.2.Mécanismes non immuns bien identifiés.....	18
2.3.Mécanismes non identifiés.....	18
3. Epidémiologie.....	19
3.1.Epidémiologie descriptive.....	19
3.2.Epidémiologie analytique : facteurs prédisposant à une réaction allergique.....	20
DEUXIEME PARTIE : MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE.....	22
1. Identification des déterminants antigéniques responsables.....	23
1.1.Responsabilité du médicament sous sa forme native.....	23
1.2.Responsabilité du médicament sous forme de métabolites.....	23
1.3.Produits de dégradation, additifs.....	23
2. Les différents types de réactions immunologiques selon la classification de Gell et Coombs.....	23
2.1.Mécanisme IgE dépendant : hypersensibilité de type I de Gell et Coombs.....	24
2.2.Mécanismes de cytotoxicité : type II de Gell et Coombs.....	27
2.3.Mécanisme de type Arthus : type III de Gell et Coombs.....	29
2.4.Mécanisme d'hypersensibilité à médiation cellulaire : type IV de Gell et Coombs..	30
TROISIEME PARTIE : CONDUITE A TENIR FACE A UNE SUSPICION D'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE.....	31
1. Préambule.....	32
2. Comment suspecter le diagnostic d'allergie médicamenteuse ?.....	32
3. Quand recourir à l'immuno-allergologue ?.....	33
4. Les grands principes du bilan allergologique.....	33
4.1.Conduite de l'interrogatoire.....	34
4.2.Les tests cutanés (TC).....	35
4.3.Les examens biologiques, tests <i>in vitro</i>	37
4.4.Les tests de réintroduction (ou provocation).....	38
QUATRIEME PARTIE : LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE.....	40
1. Généralités.....	41

2. Anaphylaxie et choc anaphylactique.....	41
3. Maladie sérique.....	44
4. Toxidermies allergiques.....	45
4.1. Définitions.....	45
4.2. Urticaires (urticaire banale et urticaire profonde).....	56
4.3. Vascularites allergiques.....	49
4.4. Exanthème maculopapuleux (EMP).....	51
4.5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).....	53
4.6. Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de Lyell.....	55
4.7. Erythème pigmenté fixe.....	58
4.8. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteux ou <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> (DRESS).....	59
4.9. Photoallergies.....	61
5. L'asthme et le bronchospasme médicamenteux.....	63

CINQUIEME PARTIE : L'ALLERGIE AUX PRINCIPAUX MEDICAMENTS UTILISES EN ODONTOLOGIE..... 65

1. Les antibiotiques.....	66
1.1.Introduction.....	66
1.2.Les bêtalactamines.....	69
1.3.Les macrolides.....	75
1.4.Les macrolides apparentés.....	77
1.5.Les dérivés nitro-imidazolés..... ;	79
1.6.Les cyclines.....	81
2. Les antalgiques.....	83
2.1.La prescription des antalgiques en odontologie.....	83
2.2.Les antalgiques non morphiniques.....	84
2.3.Les antalgiques morphiniques (opiacés).....	90
3. Les anti-inflammatoires.....	94
3.1.Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	94
3.2.Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	94
4. Les antiviraux.....	97
4.1.Pathologies virales rencontrées en odontologie.....	97
4.2.Les antiviraux prescrits en odontologie.....	97
4.3.L'allergie aux antiviraux.....	98
5. Les antifongiques.....	100
5.1.Généralités.....	100
5.2.Les principaux antifongiques.....	100
5.3.L'allergie aux antifongiques.....	103
6. Les sédatifs.....	105
6.1.Généralités.....	105
6.2.Sédatifs utilisables en odontologie.....	105
6.3.L'allergie aux sédatifs.....	106
7. Les antiémétiques.....	107
7.1.Généralités.....	107
7.2.Antiémétiques utilisables en odontologie.....	107
7.3.L'allergie aux antiémétiques.....	107
8. Les correcteurs des hyposialies.....	108
8.1.Généralités.....	108

8.2. Correcteurs des hyposialies utilisables en odontologie.....	108
8.3. L'allergie aux correcteurs des hyposialies.....	108
SIXIEME PARTIE : L'URGENCE ALLERGIQUE AU CABINET DENTAIRE.....	109
1. Conduite à tenir en cas d'asthme aigu grave.....	110
2. Conduite à tenir en cas d'œdème laryngé (œdème de Quincke).....	110
3. Conduite à tenir en cas de choc anaphylactique.....	111
3.1. Adrénaline.....	111
3.2. Autres mesures d'urgences.....	111
4. Les médicaments de la trousse d'urgence allergique.....	111
CONCLUSION.....	113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	115

INTRODUCTION

L'allergie est classée par l'OMS au sixième rang des pathologies mondiales et on estime que les allergies médicamenteuses représentent environ 10% des effets adverses des médicaments : elles représentent donc une part non négligeable de la iatrogénie médicamenteuse.

Dans notre pratique quotidienne, nous sommes amenés à prescrire de nombreux médicaments. Face à leurs effets indésirables, souvent connus et prévisibles, l'odontologiste peut être confronté à diverses manifestations de nature allergique bien moins connues, et souvent peu prévisibles. Ainsi, leurs manifestations multiples, allant d'une légère réaction urticarienne au choc anaphylactique ou au décollement cutané parfois mortels, leur complexité physiopathologique, leur difficulté de diagnostic, sont différentes raisons expliquant la crainte qu'elles inspirent.

Bien souvent, les patients rapportent des réactions qu'ils qualifient d'allergique sans pour autant qu'une enquête et un bilan allergique n'aient été réalisés. Le praticien sera alors placé dans une situation de dilemme thérapeutique. Il est donc indispensable que les odontologistes soient bien informés des aspects saillants des maladies allergiques médicamenteuses et ainsi de pouvoir, dans les situations où ils le peuvent, soit être immédiatement efficaces dans leurs thérapeutiques, soit contribuer à une meilleure qualité de soin en orientant certains patients vers un avis spécialisé.

L'objet de ce travail est de faire le point sur la question, ce qui conduira dans un premier temps à définir l'allergie médicamenteuse. Ensuite nous envisagerons successivement la fréquence de ces allergies, leurs mécanismes physiopathologiques, leurs méthodes de diagnostic et leurs manifestations cliniques. Nous finirons par exposer les réactions pouvant être induites par nos prescriptions et enfin, nous évoquerons les modalités de prise en charge de l'urgence allergique dans notre pratique courante.

**PREMIERE PARTIE :
DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE**

1. Définitions

1.1. L'allergie et l'hypersensibilité

Par définition, l'allergie (du grec *allos* = autre et *ergon* = réaction), « autre façon de réagir », concerne toute modification de l'organisme provoquée par l'apparition en son sein d'une substance capable de se comporter comme un antigène. Les réactions allergiques ne touchent qu'un certain nombre d'individus lorsqu'ils sont exposés à l'agent responsable (40).

Chez tout individu, le système immunitaire a pour fonction de protéger l'organisme contre les agresseurs de son environnement (bactéries, parasites...) ou contre certains désordres internes (cancers...). La réaction immunitaire a pour première caractéristique de reconnaître et de mémoriser les antigènes rencontrés qui sont en nombre impressionnants et qui seront tolérés dans une grande majorité (58).

Certaines réponses immunitaires peuvent malgré tout donner lieu à des réactions immunitaires inappropriées ou excessives, on appelle communément cela des hypersensibilités (52).

Nous aurons l'occasion de définir la réaction allergique comme forme particulière d'hypersensibilité, ou hypersensibilité de type immédiat avec production d'anticorps de type immunoglobuline E (57). Il existe cependant d'autres types d'hypersensibilités. Elles ont été classées par Gell et Coombs (1963) en fonction de la vitesse de réaction et des mécanismes immunologiques impliqués (52).

1.2. Les allergènes

Les allergènes sont un sous groupe d'antigène : substance capable de susciter une réponse immunitaire particulière, dite allergique. Il s'agit dans la majorité des cas de protéines (et même de glycoprotéines) de poids moléculaire allant de 15 000 à 40 000 Daltons, toutes solubles (52).

L'allergénicité (immunogénicité d'un allergène) est la propriété d'induire une réponse immunitaire. Ceci est le fait de portions limitées de la protéine appelées les déterminants antigéniques ou épitopes (59).

Un épitope est un petit peptide constitué le plus souvent de 8 à 16 acides aminés. Pour être immunogène, la molécule doit contenir :

- des épitopes vis à vis des lymphocytes B,
- des épitopes vis à vis des lymphocytes T,
- des agrétopes pour la présentation des cellules présentant l'antigène (59).

En pratique, les allergènes sont classés selon les voies qu'ils empruntent pour pénétrer dans l'organisme (voie de pénétration importante car elle détermine le mode de présentation de l'allergène au système immunitaire). On distingue :

- Les allergènes inhalés (pneumallergènes),
- Les allergènes ingérés (trophallergènes),
- Les médicaments,
- Les allergènes des champignons parasites,
- Les allergènes des venins (52).

Un haptène est une molécule de petite taille qui ne peut déclencher une réponse immunologique que si elle se couple à un porteur, une protéine le plus souvent. Par contre, lorsque la sensibilisation est effectuée, la réaction allergique ne nécessite pas ce couplage : l'haptène est capable de réagir avec les anticorps formés (59).

1.3. L'atopie

Il y a souvent confusion entre les termes « allergie » et « atopie ». Le terme « atopie », du grec signifiant « bizarre », a été proposé par Coca et Coke en 1923. Il caractérisait un groupe d'affections couramment présentes dans certaines familles (asthmes, rhinites, eczéma...) (59).

Vers 1970, Pepys donne une définition de l'atopie. C'est « l'anormale facilitée à synthétiser des anticorps IgE (immunoglobuline de type E) spécifiques vis à vis des allergènes naturels (pneumallergènes ou trophallergènes) qui entrent en contact avec l'organisme par des voies naturelles » (10).

Au total, l'atopie désigne une prédisposition héréditaire à présenter certaines maladies dites atopiques (59). Ce sont des maladies génétiques en rapport avec un déséquilibre immunitaire au profit des lymphocytes T, auxiliaire de type 2 (LTh2), avec production d'Immunoglobuline E (IgE) excessive (10).

20 à 30 % de la population possède ce terrain atopique, c'est à dire est porteur d'IgE spécifiques. Cela peut rester latent, ou bien se traduire par des symptômes cliniques (59).

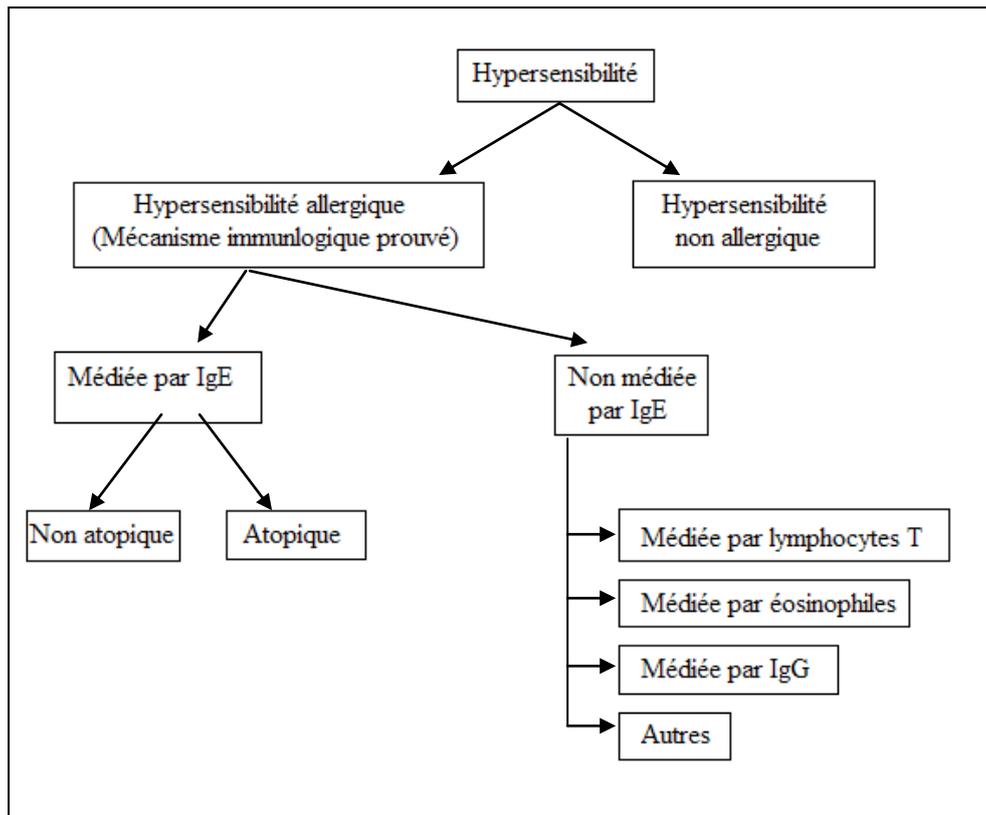
Les maladies allergiques quant à elles, reconnaissent des mécanismes immunologiques variés vis à vis des multiples allergènes (médicaments, venins d'hyménoptères...). Elles peuvent survenir en l'absence de terrain atopique chez « n'importe qui ». Inversement, l'atopie ne constitue pas un risque particulier de sensibilisation médicamenteuse, même en ce qui concerne le type IgE dépendant (59).

1.4. L'allergie médicamenteuse

L'allergie médicamenteuse a été définie par Patterson en 1995. Il s'agit de "tout effet secondaire dû à un médicament où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés dirigés contre ce médicament"(32).

A l'inverse de celle ci, on peut citer l'hypersensibilité médicamenteuse non allergique définie par Johansson en 2005 comme "tout effet secondaire d'allure allergique où la nature immunologique de la réaction ne peut être prouvée" (cité par 32).

L'Académie Européenne d'Allergologie propose donc de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie et dont le mécanisme n'a pas encore été analysé, d'allergie médicamenteuse lorsqu'un mécanisme immunologique a été démontré (hypersensibilité allergique) et d'hypersensibilité non allergique dans le cas contraire (35).



Nomenclature révisée en allergologie par Johansson (32)

Certains mots sont à proscrire : extrinsèque et intrinsèque, exogène et endogène, cryptogénique, anaphylactoïde, pseudoallergie, intolérance, idiosyncrasie (35).

2. Les différents mécanismes de la pathologie iatrogène médicamenteuse

Les réactions adverses aux médicaments sont devenues une préoccupation courante. Outre la morbidité qu'elles représentent, elles sont la cause d'une anxiété qui conduit ultérieurement à restreindre les prescriptions.

L'allergie n'est pas le seul effet secondaire des médicaments. Ils sont classés selon leur mécanisme et leur prédiction en réaction prévisible ou imprévisible (23).

Il est donc particulièrement important de connaître les différents mécanismes des réactions adverses aux médicaments que l'on peut classer en trois groupes (59).

2.1. Mécanismes immunologiques

2.1.1. Les allergies médicamenteuses proprement dites

Elles représentent 30 à 40% des effets secondaires des médicaments (32).

Elles s'expriment par une extraordinaire variété de tableaux cliniques, et tous les mécanismes d'hypersensibilité de la classification de Gell et Coombs peuvent être incriminés. Un même médicament peut donner différentes atteintes, par différents mécanismes (59).

2.1.2. L'activation pharmacologique des cellules effectrices par le médicament

L'histamino-libération non spécifique se manifeste le plus souvent par une éruption localisée à la partie supérieure du corps, fugace, bénigne, c'est à dire sans aggravation à chaque réintroduction du médicament. Une particularité évoque ce type de réaction : elle survient à la première administration du médicament (contrairement à l'allergie médicamenteuse où un traitement ultérieur avait été bien toléré, mais avait permis la sensibilisation) (59).

Une interférence avec le métabolisme de l'acide arachidonique membranaire est le fait de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Inhibant la cyclo-oxygénase, ils inhibent la formation de prostaglandine mais, inversement, ils favorisent la production des leucotriènes, dérivés de l'autre voie métabolique. Chez certains sujets, cette production est extrêmement importante entraînant des effets vasculaires et bronchiques, provoquant l'asthme ou de l'urticaire et/ ou œdème de Quincke (59).

Les bêta-bloquants peuvent induire un asthme. On postule que ceux-ci démasquent une hyperréactivité bronchique latente. Ils potentialisent d'autre part l'histamino-libération induite par diverses causes (59).

2.1.3. Réponse aux substances libérées par l'action lytique d'un antibiotique sur un germe.

La réaction de type Jarish-Herxheimer, provoque le plus souvent une réaction cutanée. Certaines éruptions aux antibiotiques ont cette origine (59).

2.1.4. Réactions auto-immunes induites par le médicament

Elles peuvent être généralisées (syndrome lupique) soit restreintes à un organe ou une lignée sanguine (59).

2.2. Mécanismes non immuns bien identifiés

Il s'agit de la toxicité, de l'idiosyncrasie, des interactions médicamenteuses, des effets pharmacologiques secondaires, des accidents liés à la détérioration des médicaments (oxydation) ou à la contamination des médicaments (59).

2.3. Mécanismes non identifiés

Il s'agit des réactions d'ordre psychologique, que l'on décrit aussi sous le nom d'effets placebo négatifs des médicaments. Dans certains cas, les symptômes peuvent être mis en relation avec une hyperréactivité vagale ou sympathique.

Ces réactions se caractérisent par la richesse des symptômes neurosensoriels ou fonctionnels digestifs, l'anxiété particulière du sujet, la multiplicité des médicaments incriminés, de familles chimiques différentes. Les exanthèmes (rash) en sont aussi un symptôme fréquent. Le diagnostic en est particulièrement difficile lorsque chez un même sujet, ils s'associent à des allergies médicamenteuses vraies (59).

3. Epidémiologie

3.1. Epidémiologie descriptive

3.1.1. Incidence et prévalence

Les maladies allergiques sont en constante progression puisqu'elles occupent désormais le quatrième rang par ordre de fréquence des maladies répertoriées par l'OMS (10). Mal des temps modernes, elles touchent aujourd'hui 30% de la population, deux fois plus qu'il y a 10 ans (59). Elles sont devenues un véritable enjeu de santé publique. Toutes les études épidémiologiques vont dans ce sens. Cette augmentation touche tout particulièrement les pays industrialisés et économiquement développés ainsi que les enfants, les adolescents et les adultes jeunes (10).

Les allergies médicamenteuses représentent une part non négligeable de la iatrogénie médicamenteuse, responsable d'une mortalité, d'une morbidité et de surcoûts mal évalués. Quelques données d'incidence sont cependant disponibles (23).

Il est généralement admis que l'allergie médicamenteuse est fréquente et occupe une place importante parmi les effets indésirables de la thérapeutique. Il est habituel d'évaluer à 5% la fréquence des accidents médicamenteux allergiques observés sur des patients tout venant (90).

10 à 20% des patients hospitalisés présentent des effets secondaires aux médicaments, les allergies médicamenteuses représentant jusqu'à 30% de l'ensemble de ces réactions. Toutefois, on observe à la fois une sous-déclaration des effets indésirables des médicaments (même à l'hôpital, 6% à 12% au maximum sont notifiés) et une surestimation de ce type de réactions en raison de l'absence de précision des diagnostics portés (35).

Les médicaments les plus fréquemment accusés sont les antibiotiques (40 à 50% des cas), notamment les bêtalactamines, et les antipyrétiques, antalgiques et AINS (15 à 20% des cas) (74).

Le travail du *Boston collaborative drug surveillance program*, fournit la majorité des données d'incidence des réactions allergiques médicamenteuses régulièrement reprises. Les auteurs ont recensé le nombre de cas de réactions cutanées allergiques chez 15438 patients hospitalisés sur une période de sept ans: 358 réactions, concernant donc 2,3% des administrations, ont été colligées et confirmées par un dermatologue. Les incidences ont été ensuite calculées en fonction de chacun des 51 médicaments à l'origine de la réaction : 5,1% pour l'amoxicilline, 3,4% pour le cotrimoxazole, 3,3% pour l'ampicilline, 2,2% pour les produits sanguins, 2,1% pour les céphalosporines, 2% pour l'érythromycine, 1,8% pour la pénicilline G, 0,4% pour la gentamycine (23).

3.1.2. Mortalité

En France en 1998, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance enregistraient 226 décès par effets indésirables médicamenteux, dont 5 par allergie. Aux États-Unis, l'analyse de Lazarou *et al.* de 33 études prospectives de 1966 à 1996 a démontré que 0,32% des sujets hospitalisés (soit 106000 personnes en 1994) sont décédés des suites de l'administration de médicaments. La part de l'allergie médicamenteuse était estimée à 23,8% des effets secondaires (toutes sévérités confondues) des patients hospitalisés (23).

Bien que relativement rare, le choc anaphylactique est la réaction immunologique la plus redoutée des médecins et des patients, du fait de l'installation extrêmement rapide des symptômes et de sa possible issue fatale (moins de 5% des cas). Il n'est toutefois pas la seule cause de mortalité des réactions allergiques médicamenteuses: il faut aussi y ajouter celle de certaines formes de toxidermies telles que les syndromes de Lyell (30% de mortalité), de Stevens-Johnson (5%) et d'hypersensibilité avec des atteintes multi-organes (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (10%) (35).

3.2. Epidémiologie analytique : facteurs prédisposant à une réaction allergique

Certains facteurs de risque liés soit au patient, soit au médicament ont maintenant été identifiés, en particulier le rôle de l'âge, du sexe, des facteurs génétiques, de l'atopie, des propriétés chimiques des drogues, d'une pré-exposition au médicament ou d'une réaction croisée et enfin de conditions individuelles pathologiques.

3.2.1. Age

Il existe très peu de données dans la littérature concernant le rôle de l'âge en matière d'allergie médicamenteuse. Les réactions allergiques sont en général beaucoup moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. C'est ainsi qu'une hypersensibilité médicamenteuse n'a été suspectée que chez 1,14 à 5,54% des enfants hospitalisés (74). Ceci peut être dû à la moindre fréquence d'exposition aux médicaments. En général, les réactions allergiques aux médicaments se manifestent chez les jeunes adultes ou de la quarantaine (90).

3.2.2. Sexe

Très peu d'études ont également envisagé le rôle du sexe dans l'allergie médicamenteuse. Il semble pourtant que les femmes soient plus atteintes que les hommes (65 à 70% des femmes contre 30 à 35% des hommes), bien que ceci n'ait pas d'explication évidente (23).

3.2.3. Facteurs génétiques

Jusqu'à maintenant, il a été difficile d'identifier de véritables facteurs héréditaires à l'allergie médicamenteuse. Chez certains patients, on constate des allergies médicamenteuses multiples de mécanismes différents avec des molécules chimiquement non reliées. Il n'y a pas pour l'instant d'explication claire à ce type de terrain (90).

En ce qui concerne l'atopie, elle ne représente pas un facteur de risque dans la survenue des réactions allergiques médicamenteuses (23).

3.2.4. Propriétés chimiques des médicaments

La capacité d'un médicament à se lier à des « protéines porteuses » est essentielle pour l'immunisation et dans certains cas pour le déclenchement de la réaction allergique. Les médicaments qui donnent le plus souvent lieu à des réactions allergiques sont ceux qui se lient spontanément et fortement à la protéine porteuse. Par ailleurs, la structure chimique d'une molécule peut jouer un rôle pour le pontage entre différentes molécules d'IgE fixées elles-mêmes sur des cellules cibles (90).

3.2.5. Modalités d'administration

Chaque voie d'administration peut induire une allergie médicamenteuse, l'administration cutanée est très immunogène. Chez les sujets sensibilisés, la voie parentérale (intraveineuse) induit des réactions allergiques généralement plus sévères que la voie orale.

La posologie (et notamment l'utilisation de fortes quantités de médicaments), un traitement discontinu (arrêté et repris), ou l'association avec d'autres médicaments, peuvent aussi, dans certains cas, favoriser l'induction de la sensibilisation médicamenteuse et le déclenchement des réactions allergiques (90).

3.2.6. Rôle d'une exposition préalable et réaction croisée

Une exposition préalable à un médicament peut augmenter le risque d'allergie dans de nombreux cas. De plus, la persistance d'une sensibilisation peut être considérée comme un facteur de risque important bien qu'elle varie d'un individu à un autre (90).

3.2.7. Conditions pathologiques individuelles

L'allergie à certains médicaments peut être aussi associée à des conditions pathologiques individuelles. En effet, les patients présentant des antécédents pathologiques variés tels que l'insuffisance rénale, l'endocardite ou le SIDA souffrent plus que d'autres de réactions allergiques (23).

**DEUXIEME PARTIE :
MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE
L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE**

1. Identification des déterminants antigéniques responsables

1.1. Responsabilité du médicament sous sa forme native

Un médicament peut sous sa forme native donc sans transformation, être allergisant. C'est le cas essentiellement des grosses molécules, qui n'ont pas besoin pour être immunogéniques et allergéniques de se coupler de façon covalente à une protéine porteuse. Ainsi, certaines hormones (insulines), certaines enzymes ou certains sérums hétérologues peuvent être responsables d'accidents allergiques.

Toutefois, certaines petites molécules multivalentes comme les curares peuvent se comporter comme de véritables allergènes sans qu'il y ait besoin d'une grosse molécule porteuse (90).

1.2. Responsabilité du médicament sous forme de métabolites

Les haptènes de faible poids moléculaire (inférieur à 3000 Daltons), c'est à dire la plupart des médicaments ne sont pas immunogènes si bien que la sensibilisation impose la fixation par covalence (ou par liaison électrostatique) de l'haptène à une protéine porteuse, pour former l'antigène complet sensibilisant.

La structure des médicaments n'offrant aucun site chimique de fixation forte, il est nécessaire qu'il se passe d'une étape de biotransformation au niveau du réticulum endoplasmique des cellules (hépatiques, pulmonaires, rénales et cutanées) pour qu'apparaissent des métabolites dont certains sont instables et réactifs.

Les métabolites acquièrent en général après insertion d'un atome d'oxygène une structure électrophile (aldéhyde, quinone, sulfoxyde, etc.) leur permettant de se lier à la fonction amine NH₂ des acides aminés constitutifs des protéines (51).

1.3. Produits de dégradation, additifs

La préparation médicamenteuse n'est parfois pas allergisante par le médicament lui-même mais plutôt la présence de différents contaminants. La présence de colorants ou de conservateurs peut, dans certains cas, expliquer les réactions cliniques faussement attribuées au médicament (89).

2. Les différents types de réactions immunologiques selon la classification de Gell et Coombs

La classification de Gell et Coombs date des années 1945, elle consiste en un essai de catégorisation de l'ensemble des mécanismes immunopathologiques des maladies d'hypersensibilité. Elle fait encore référence aujourd'hui (38).

Les médicaments sont capables d'induire tous les types de réactions immunologiques de Gell et Coombs. L'allergie réaginique médiée par les IgE (type I de Gell et Coombs) est la forme la plus commune, responsable des réactions immédiates anaphylactiques. Mais les médicaments ou leurs métabolites peuvent également être responsables des réactions immunologiques allergiques retardées, de type IV de Gell et Coombs. Les réactions de type II et III sont plus rares. Elles sont notamment responsables de cytopénies, de maladies sériques, de glomérulonéphrites, de fièvres prolongées et de certaines urticaires (33).

Type	Effecteur-mécanisme	Réaction clinique
I	IgE Activation des mastocytes et basophiles	Choc anaphylactique Anaphylaxie Urticaire Angioedème Bronchospasme
II	IgG et FcR Destruction des cellules FcR dépendantes	Cytopénies Néphrites
III	Précipitines, IgM, IgG Complément, FcR Activation par dépôt de complexes immuns	Maladie sérique Urticaire Vascularite
Iva	Th1 (IFNgamma) Activation des monocytes	Eczéma
IVb	Th2 (IL5 et IL4) Inflammation éosinophilique	Exanthème maculopapuleux Exanthème bulleux
IVc	Lymphocytes T cytotoxiques (perforines et Fas ligand) Destruction des kératinocytes médiée par CD4/CD8	Erythème pigmenté fixe Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell DRESS
IVd	Lymphocytes T (IL8) Recrutement et activation des neutrophiles	Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Classification de Gell et Coombs modifiée par Pichler (66, 67)

2.1. Mécanisme IgE dépendant : hypersensibilité de type I de Gell et Coombs

2.1.1. Généralités

Ce type d'hypersensibilité est aussi appelé allergie immédiate. Elle survient dans les minutes qui suivent la rencontre avec l'allergène. Les effecteurs de ce mécanisme sont les IgE (38).

Ce mécanisme est essentiellement en cause lorsque la réaction clinique s'exprime par un choc anaphylactique, un angioedème, une urticaire, un bronchospasme. Certaines grosses molécules comme l'insuline peuvent provoquer des réactions allergiques de mécanisme IgE dépendant. La mise en évidence de ce mécanisme est plus difficile lorsque les médicaments sont des petites molécules, cependant un mécanisme IgE a été décrit pour la pénicilline. Pourtant, dans la très grande majorité des cas, même si l'accident clinique est évocateur d'un mécanisme immunologique IgE, la preuve ne peut en être formelle (90).

2.1.2. Les immunoglobulines E, anticorps allergiques

Les effecteurs de ce type de mécanisme sont les IgE, les anticorps allergiques dont la production dépend des lymphocytes T. Tout individu fabrique des IgE mais ce qui caractérise l'allergique c'est qu'il en produit de façon excessive (38).

Dans l'organisme, les IgE sont présentes sous 2 états :

- soit libres dans le sérum,

- soit sur les récepteurs membranaires des cellules cibles.

Il existe donc dans la structure de cette immunoglobuline des sites de fixation pour les 2 types de récepteurs membranaires des IgE :

- des récepteurs de forte affinité portés par les polynucléaires basophiles et les mastocytes principalement (cellules déclenchant la réaction allergique),
- des récepteurs de faible affinité pour les IgE exprimés par les éosinophiles, monocytes, macrophages, plaquettes, lymphocytes B (engendrent la libération de médiateurs) (38).

2.1.3. Mécanismes

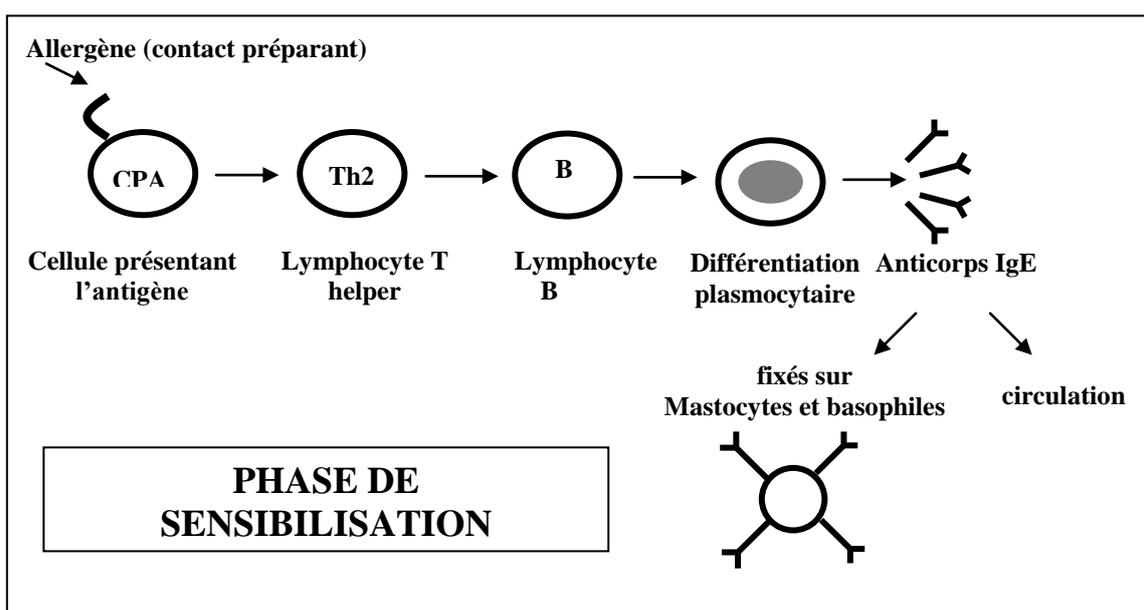
Toutes les réactions nécessitent un « contact préparant » qui induit une réponse immunologique silencieuse. Lors d'un contact ultérieur dit « déclenchant », il va se produire une réaction immunologique avec une symptomatologie clinique (10). Il y a donc 2 phases distinctes :

La phase biologique de sensibilisation :

Au premier contact de l'allergène, il y a production et diffusion dans l'organisme d'IgE spécifiques. La production d'IgE est due à une cascade d'évènements. La cellule présentatrice d'antigène (ex : macrophage) capte et métabolise l'allergène pour en extraire un peptide immunogène qu'elle va exposer à sa surface, combinée à une protéine du CMH de type II. L'ensemble est présenté à un lymphocyte T auxiliaire Th2 qui, par l'intermédiaire de diverses cytokines va agir sur le lymphocyte B (dont la spécificité immunitaire est assortie à l'allergène) qui deviendra plasmocyte producteur d'IgE (17, 30).

Les IgE se fixent alors sur les récepteurs cellulaires de haute affinité des mastocytes tissulaires et PN basophile sanguins, les sensibilisant ainsi à une potentielle activation par l'allergène (17, 30).

Cette première phase de sensibilisation est silencieuse, asymptomatique et peut rester en attente pendant plusieurs mois (17, 30, 52).



Hypersensibilité de type I de Gell et Coombs : phase de sensibilisation (59)

La réaction clinique :

On peut tenter de séparer chronologiquement les étapes de l'inflammation allergique malgré la complexité des mécanismes.

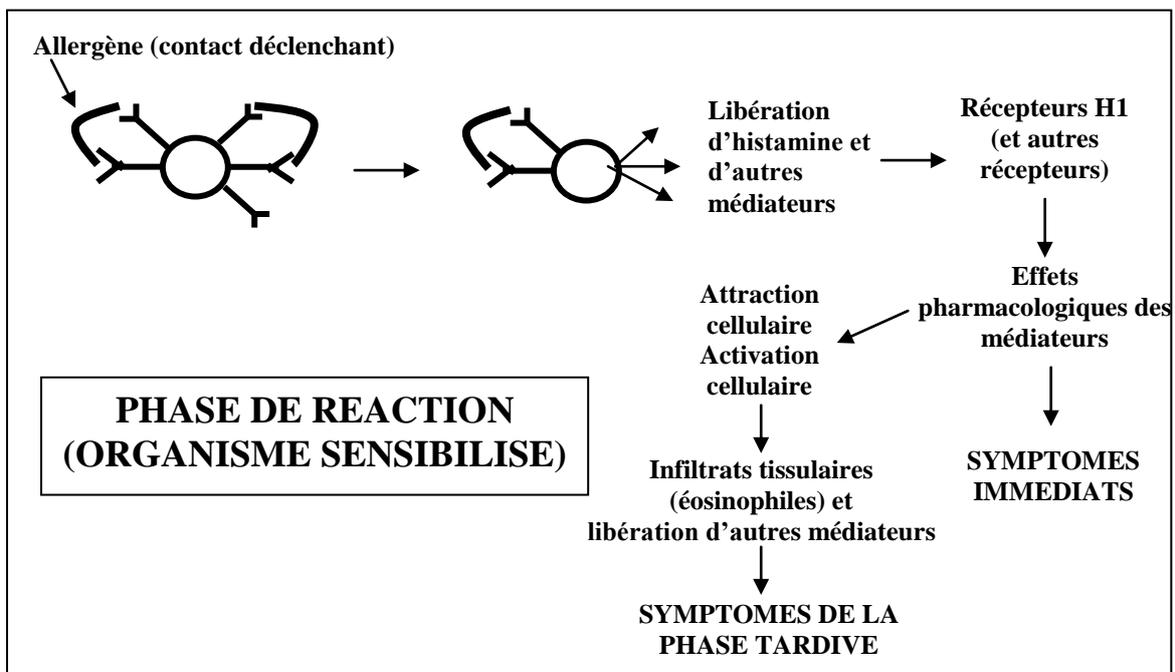
Après réintroduction de l'allergène dans l'organisme, on attribue aux mastocytes et aux polynucléaires basophiles l'apanage du premier maillon de la réponse allergique. Après pontage des IgE par l'allergène, les récepteurs de haute affinité des cellules s'agrègent (dimérisation), ce qui occasionne une cascade de réaction qui aboutit :

- à la libération de médiateurs préformés, stockés (dégranulation) tels que l'histamine, l'héparine, des protéases et des facteurs chimiotactiques pour l'éosinophile et le neutrophile
- à la synthèse et libération de médiateurs lipidiques néoformés tels que la prostaglandine et le leucotriène par activation de la phospholipase A2. (le PAF, *platelet activating factor*, est synthétisé mais non libéré) (17, 52).

On distingue ensuite 2 phases : l'une rapide, spasmogène, due principalement aux effets de l'histamine au niveau des vaisseaux et des bronches. L'autre, plus tardive, qui dépend des médiateurs lipidiques, des facteurs chimiotactiques et des cytokines, correspond à l'afflux des éosinophiles, macrophages et lymphocytes activés par ces médiateurs, qui libèrent à leur tour de nombreuses substances qui prolongent la réaction inflammatoire (17, 30).

Les effets de quelques médiateurs sur les organes cibles peuvent être résumés ainsi :

- vasodilatation et vasoperméation (histamine et PAF),
- sécrétion de mucus (histamine),
- bronchoconstriction (prostaglandine E2, leucotriène),
- prurit (histamine),
- chimiotactisme (leucotriène, PAF),
- cytotoxicité (radicaux libres et molécules libérées par les éosinophiles : protéine majeure basique, peroxydase, protéine cationique) (30).



Hypersensibilité de type I de Gell et Coombs : phase de réaction (59)

2.2. Mécanismes de cytotoxicité : type II de Gell et Coombs

2.2.1. Généralités

L'hypersensibilité de type II concerne la destruction d'une lignée sanguine qui est en relation avec des anticorps IgG ou IgM et une activation du complément. Les déterminants antigéniques sont présents sur les membranes cellulaires, un antigène ou un haptène circulant (médicament par exemple) se fixe secondairement sur la membrane cellulaire, l'anticorps et le complément viennent se fixer conjointement (10).

2.2.2. Mécanisme

Dans l'hypersensibilité de type II, des anticorps dirigés contre des antigènes de la surface des cellules ou des tissus, interagissent avec les récepteurs Fc (FcR) des cellules effectrices et peuvent aller activer le complément, ce qui aboutit à la destruction des cibles (52).

Lorsque les anticorps sont fixés à la surface de la cible, ils peuvent activer le composant C1 du complément. Cette activation a pour conséquence :

- la production de fragment C3a et C5a : Ces derniers attirent les macrophages ainsi que les polynucléaires stimulent les mastocytes et les basophiles qui vont produire des chimiokines et attirent donc d'autres cellules effectrices ;
- la voie classique du complément et la boucle d'activation entraînent la formation d'un dépôt de C3b, C3bi et C3d sur la membrane de la cellule cible ;
- la voie classique du complément et la voie lytique aboutissent à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 qui s'insère dans la membrane cible (52).

Les cellules effectrices (macrophages, neutrophiles, éosinophiles et les cellules NK) fixent :

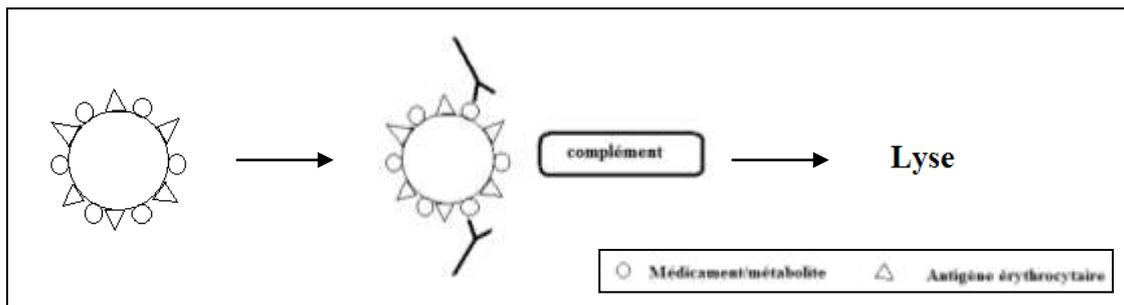
- L'anticorps lié à son antigène (par le récepteur fc) ;
- C3b lié à la membrane (par le récepteur C3b, C3d et C3bi).

Les mécanismes par lesquels les neutrophiles et les macrophages détruisent leurs cibles sont le reflet de leur fonction physiologique. De façon habituelle les pathogènes sont ingérés et soumis à une série de systèmes bactéricides (52).

2.2.3. Mécanismes par lesquels les médicaments entraînent des lésions

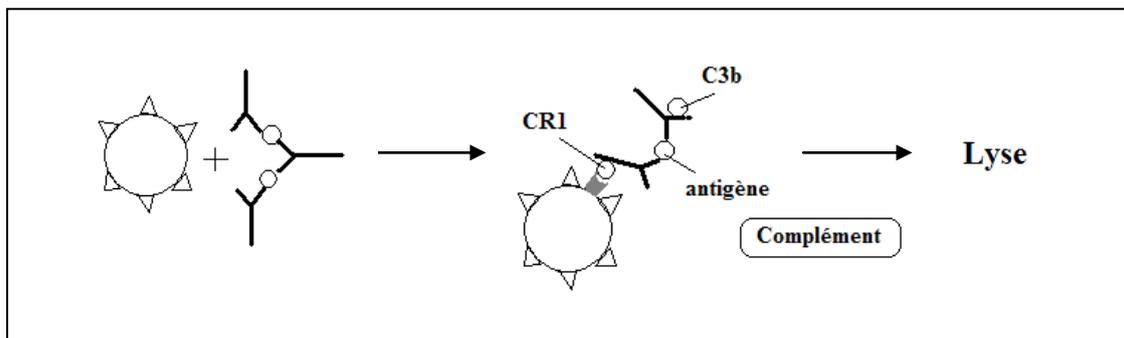
Les manifestations hématologiques observées au cours des allergies médicamenteuses (anémies hémolytiques, leucopénie, thrombocytopenie) sont les plus significatives pour expliquer les mécanismes possibles de cytotoxicité. Ceux-ci peuvent être séparés en 3 grandes catégories (90).

- Réaction entre un anticorps circulant et un médicament lié à une cellule cible : le médicament se lie aux cellules sanguines dans un premier temps et des anticorps sont ensuite produits contre le médicament. Dans ce cas, la présence simultanée de l'anticorps et du médicament est donc nécessaire à la réaction (51). Ce mécanisme concerne en particulier les anémies hémolytiques induites par les pénicillines et les céphalosporines qui se fixent en grande quantité aux globules rouges. Ensuite, des taux élevés d'anticorps viennent réagir et provoquer l'hémolyse (90).



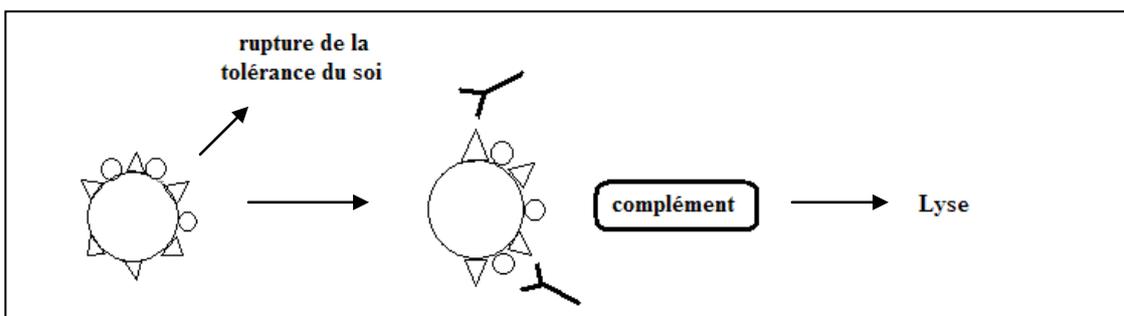
Réaction entre un anticorps circulant et un médicament lié à une cellule cible (52)

- Fixation de complexes immuns sur les cellules cibles et action du complément : Les anémies hémolytiques ou les thrombocytopenies induites par la Rifampicine sont un exemple démonstratif de ce type de mécanisme. Dans ce cas en effet, le complexe antigène médicamenteux – anticorps se forme dans la circulation puis se fixe secondairement sur la surface des cellules cibles. Les anticorps en hausse fixent le complément et il s’ensuit une anémie hémolytique brutale intravasculaire lorsque les globules rouges sont concernés et/ou une thrombocytopenie lorsque ce sont les plaquettes (90).



Fixation de complexes immuns sur les cellules cibles et action du complément (52)

- Mécanisme auto-immun : le médicament induit une réaction allergique et des auto-anticorps sont dirigés contre des auto-antigènes érythrocytaires eux-même. Des médicaments, vraisemblablement adsorbés sur la membrane cellulaire, provoquent une rupture de la tolérance au soi. Il en résulte la formation d’anticorps contre différents antigènes de groupe sanguin (52).



Mécanisme auto-immun (52)

2.3. Mécanisme de type Arthus : type III de Gell et Coombs

2.3.1. Généralités

L'hypersensibilité de type III regroupe des pathologies d'organes et des pathologies systémiques avec des lésions tissulaires en relation avec des dépôts de complexes immuns.

Lorsqu'il existe un excès d'antigènes ou d'anticorps, des complexes immuns se forment avec fixation et activation du complément, ce qui entraîne la libération de facteurs chimiotactiques et l'afflux de polynucléaires qui vont phagocyter ces complexes immuns. Ceux-ci vont se déposer sur la paroi des petits vaisseaux. Il en résulte une libération extracellulaire d'enzymes protéolytiques et des lésions tissulaires (10).

La création de telles lésions présuppose une grande quantité d'anticorps, une grande quantité d'antigènes et l'intervention du complément et de cellules comme les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles (10).

Cela implique aussi différentes phases : formation d'anticorps vis-à-vis des antigènes contenus dans le sérum injecté, formation de complexes immuns circulants en excès d'antigène, déposition de ces complexes immuns, activation du complément avec libération par les polynucléaires neutrophiles d'enzymes lysosomiales protéolytiques et de protéines basiques, prolifération endothéliale des capillaires, en particulier au niveau des glomérules rénaux (90).

2.3.2. Mécanismes

Des complexes immuns se forment chaque fois qu'un anticorps rencontre son antigène et sont normalement éliminés par les cellules du système phagocytaire mononucléaire. Parfois ces complexes peuvent persister et finir par se déposer dans différents tissus ou organes. Ces dépôts entraînent des lésions dues à l'activation du complément et à la mise en jeu de cellules effectrices (52).

Les complexes immuns sont capables d'induire une large variété de processus inflammatoires :

- ils interagissent directement avec les basophiles et les plaquettes par leurs récepteurs de Fc ce qui entraîne la libération d'amines vasoactives ;
- les macrophages stimulés libèrent des cytokines (en particulier le TNFalpha), qui jouent des rôles importants dans l'inflammation ;
- ils fixent le complément, entraînant la libération des fragments C3a et C5a. Ces fragments du complément induisent la libération d'amines vasoactives (y compris l'histamine) et des facteurs chimiotactiques par les mastocytes et les basophiles. C5a est aussi chimiotactique pour les basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles (52).

Les amines vasoactives libérées par les plaquettes, les basophiles, et les mastocytes provoquent la rétraction des cellules endothéliales et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui favorise le dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux, qui continuent à générer du C3a et du C5a.

Les plaquettes agrégées au contact du collagène de la membrane basale des vaisseaux, forment des petits thrombus.

Les polynucléaires sont attirés par l'activité chimiotactique de C5a, ils essaient vainement d'ingérer les complexes immuns et libèrent par exocytose leurs enzymes lysosomiales. Si le phagocyte est étroitement lié par les régions Fc au complexe dans les tissus, les enzymes ne sont pas neutralisées et dégradent les tissus sous-jacents (52).

2.4. Mécanisme d'hypersensibilité à médiation cellulaire : type IV de Gell et Coombs

2.4.1. Généralités

L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée désigne un ensemble de réactions qui prennent plus de 12 heures pour se développer et qui mettent en jeu des réactions à médiation cellulaire plutôt que des anticorps (52).

Cliniquement, elle correspond aux eczémas de contact et explique ainsi l'eczéma professionnel lié à la manipulation de médicaments comme les sulfamides, la streptomycine et la pénicilline. L'existence de réactions systémiques liées à un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire est beaucoup plus difficile à établir (90).

2.4.2. Mécanisme

On note 2 phases chronologiques :

- une phase de sensibilisation silencieuse où les macrophages présentent au système immunitaire un allergène aboutissant à l'expansion clonale de lymphocytes T spécifiques de l'allergène ;
- une phase de révélation lors de la réintroduction du même allergène avec activation des lymphocytes T spécifiques libérant des cytokines, elles-même permettant de recruter des cellules sur le site de l'inflammation (lymphocytes T, macrophages, mastocytes, polynucléaires neutrophiles...). Les réactions cliniques se produisent entre 24 à 48 heures après contact avec l'antigène, c'est pourquoi l'on parle d'hypersensibilité retardée (10).

2.4.3. Classification de Gell et Coombs modifiée par Pichler

Une nouvelle classification a été proposée par Pichler et coll. en 2003. Elle divise la réaction de type IV en 4 sous classes (a, b, c et d) (33, 67).

- L'hypersensibilité de type IVa : Elle met en jeu les lymphocytes T du type TH1 qui vont sécréter de l'interféron gamma et d'autres cytokines. Ils permettent le recrutement et l'activation des monocytes-macrophages. L'exemple type de cette de réaction est l'eczéma.
- L'hypersensibilité de type IVb : Elle fait intervenir les lymphocytes T du type TH2. Ceux-ci induisent un influx important d'éosinophiles responsables de l'inflammation de type exanthème maculopapuleux.
- L'hypersensibilité de type IVc : Les lymphocytes TH1 recrutent et activent les lymphocytes TCD8 cytotoxiques, qui en produisant de la perforine et du TNFalpha détruisent les cellules cibles (kératinocytes).
- L'hypersensibilité de type IVd : Les lymphocytes T libèrent de l'interleukine 8 et du GMCSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*). Il y a recrutement et activation des polynucléaires neutrophiles. L'exemple clinique type est la pustulose exanthématique aiguë généralisée (33, 67).

TROISIEME PARTIE :
CONDUITE A TENIR FACE A UNE SUSPISION
D'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

1. Préambule

Le terme d'allergie est largement galvaudé dans le grand public. Parmi les nombreux patients qui déclarent être allergiques lors de la consultation dentaire, bien peu le sont réellement.

À côté des véritables allergies, qui sont le plus souvent explorées, suivies et traitées, il faut distinguer les nombreuses réactions advenues non immunitaires à des médicaments (gastrite aux AINS, candidose après traitement antibiotique), ainsi que les lipothymies induites par le stress au fauteuil dentaire (fréquemment attribuées à une réaction allergique aux anesthésiques locaux).

Il convient dans un premier temps de recueillir toutes les données médicales lors de l'interrogatoire.

Parmi les substances qui peuvent poser de véritables problèmes d'allergie à l'odontologiste, on peut citer les prescriptions (bêtalactamines, AINS), les anesthésiques locaux (surtout par leurs conservateurs) et les substances utilisées au contact de la peau ou des muqueuses (latex des gants, iode des antiseptiques).

En cas de suspicion d'allergie, l'odontologiste doit demander l'avis d'un allergologue, l'informer sur les médicaments qu'il souhaitait prescrire et lui fournir éventuellement des échantillons des produits à tester (cartouches d'anesthésiques).

Evidemment, en cas de doute, il faut éviter l'emploi des substances incriminées, et les remplacer si possible par d'autres produits (anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) à la place des AINS, macrolides en remplacement des bêtalactamines).

2. Comment suspecter le diagnostic d'allergie médicamenteuse au cabinet dentaire ?

Il faut insister sur l'interrogatoire afin d'être le plus précis possible.

Il faut tout d'abord s'informer sur les antécédents allergiques du patient :

- Y a-t-il un véritable terrain allergique, personnel ou familial ?
- A quelles substances le patient a-t-il déjà réagi ?
- Quelles ont été les manifestations ?
- Le patient est-il suivi médicalement pour son allergie ?
- Prend-il par ailleurs un traitement qui pourrait compromettre les réactions de son organisme à un choc anaphylactique (bêtabloquants) et en majorer la gravité ? (58)

Plusieurs critères seront en faveur d'une réaction d'allergie médicamenteuse :

- elle n'évoque pas un effet pharmacologique connu du médicament
- certaines classes médicamenteuses sont plus allergisantes que d'autres (bêtalactamines...)
- il existe une prédisposition familiale encore peu connue
- la réaction s'est déclenchée par des doses faibles du médicament, sans parallélisme effet-dose nécessaire (ce critère n'étant pas absolu)
- les réactions s'apparentent aux manifestations cliniques connues pour être de nature allergique (une crise d'asthme sévère, une urticaire ou un œdème de Quincke parlent plutôt pour une allergie, tandis qu'un bref malaise avec récupération spontanée évoque davantage un phénomène vagal).
- l'administration ultérieure du même médicament ou d'un médicament de structure proche a entraîné à nouveau des manifestations analogues (réactions dites croisées) et parfois plus sévères (23).

Une règle de sécurité : au tout début d'une éruption généralisée, il faut cesser immédiatement la thérapeutique en cours. En effet, il n'est pas possible de savoir s'il ne s'agit pas du tout début d'une toxidermie grave, dont on connaît le pronostic sévère. Dans la mesure du possible il ne faut pas réinstaurer un autre traitement tant que la cause de l'accident clinique est incertaine. Il est en général nécessaire d'hospitaliser ce type de patient (59).

3. Quand recourir à l'immuno-allergologue ?

- 1- Quand le tableau clinique est grave.
- 2- Quand il y a eu récurrence d'accidents. Si déjà 3 accidents sont survenus, ou bien si 3 médicaments ont été incriminés et sont donc potentiellement interdits de prescription, mieux faire le point avant d'arriver à une situation de difficulté extrême dans les choix thérapeutiques.
- 3- Quand la réaction allergique suit une association de plusieurs médicaments auxquels on recourt fréquemment.
- 4- Lorsqu'un médicament a entraîné de l'asthme chez un asthmatique.
- 5- Pour réaliser un bilan prédictif (7).

Dans tous ces cas, une consultation précoce est souhaitable. L'allergologue complétera l'interrogatoire précis par la considération de toutes les substances à incriminer : médicaments proprement dits, conservateurs, colorants. Il utilisera les divers moyens à sa disposition : tests cutanés, tests biologiques et test de provocation orale en milieu hospitalier (7).

4. Les grands principes du bilan allergologique

En cas de suspicion d'allergie grave ou lorsqu'il se trouve dans une impasse thérapeutique, le chirurgien dentiste doit adresser son patient à un allergologue afin que celui-ci réalise un bilan allergique.

Contrairement à ce qui se passe pour d'autres maladies, la démarche consistant à trouver les causes d'une allergie n'est pas chose aisée. Seuls la vérification, la confrontation et le regroupement des différents indices permettent d'établir un bilan. Le bilan de l'allergie est la démarche qui permet d'affirmer l'origine allergique d'une maladie et de prouver la responsabilité d'un ou de plusieurs allergènes (58).

La démarche se fait en plusieurs étapes successives :

- L'interrogatoire minutieux : c'est le temps essentiel du bilan de l'allergie, en sachant que plusieurs manifestations peuvent relever d'une origine allergique et toucher un ou plusieurs organes à la fois (58).
- Les tests cutanés recherchent la présence d'anticorps allergiques spécifiques d'un allergène (59).
- Les examens biologiques : en l'état actuel, ceux-ci ne présentent qu'un intérêt limité à certains cas particuliers (72).
- Les tests de réintroduction (ou provocation), sur lesquels repose le diagnostic de certitude (72).

4.1. Conduite de l'interrogatoire

L'interrogatoire et l'examen clinique conservent une très grande importance. Pour la pathologie courante, avec ces 2 outils, le médecin doit pouvoir effectuer les diagnostics usuels (y compris le diagnostic étiologique) dans 2 ou même 3 cas sur 4 (38).

Les renseignements collectés ont pour but de déterminer le plus précisément possible la nature et la chronologie des symptômes, d'identifier la ou les substances susceptibles d'être en cause, et de rechercher des antécédents plus ou moins évocateurs, lors de traitements antérieurs (72).

A ce titre, la gravité des symptômes, le raccourcissement du délai entre le début du traitement et la réaction, et l'aggravation des symptômes lors des traitements successifs sont de bons arguments en faveur d'une réaction IgE dépendante, alors que, bien souvent, les réactions non dépendantes des IgE sont moins graves et que leur chronologie varie peu (72).

L'interrogatoire recherche aussi les antécédents allergiques familiaux. La notion d'antécédents familiaux demeure le meilleur marqueur du risque allergique d'un enfant. Le risque allergique est égal à celui de la population générale (entre 15 et 20%) si aucun membre de la famille n'est allergique. Il passe à 33-48% (1 parent allergique), 50-60% (2 parents allergiques) (38).

Les données à rechercher par l'interrogatoire sont indiquées dans le tableau suivant, récemment publié par l'ENDA (European Network of Drug Allergy) :

<ol style="list-style-type: none">1. Nature et localisation (initiale et, éventuellement, secondaire) des symptômes<ul style="list-style-type: none">- signes cutanés :<ul style="list-style-type: none">prurit isoléurticaire et/ou angioœdèmeérythème polymorphe (bulleux ou non), érythrodermie, décollements cutanés spontanés ou au frottementrash : maculopapuleux, morbilliformes, etc.- autres symptômes :<ul style="list-style-type: none">malaise, hypotension/chocgêne respiratoire (laryngée ou bronchique), dysphonie, dysphagiepoussée fébrilearthralgies inflammatoires, etc.2. Chronologie après le début du traitement<ul style="list-style-type: none">- immédiate (inférieure à 2 heures)- accélérée (inférieure à 48 heures)- retardée (supérieure à 48 heures : combien de jours ?)3. Chronologie après la dernière prise (minutes ou heures ?)4. Durée de la réaction après l'arrêt du médicament5. Notion éventuelle de majoration des symptômes d'un traitement à un autre lors des prises suivantes, au cours d'un même traitement6. Autres antécédents personnels médicamenteux :<ul style="list-style-type: none">- traitements antérieurs bien tolérés par le même ou d'autres médicaments de la même famille- traitements postérieurs bien tolérés par d'autres médicaments de la même famille (lesquels ?)- réactions à d'autres médicaments ou substances biologiques, en précisant leur type, leur chronologie, et les substances en cause7. Divers :<ul style="list-style-type: none">- antécédents personnels : atopie, divers- antécédents familiaux : réactions aux médicaments ou substances biologiques, divers (atopie, etc.)
--

Données de l'anamnèse chez les patients rapportant une allergie médicamenteuse (72)

La concordance entre les données de l'anamnèse et la réalité de l'allergie aux médicaments est toutefois très imparfaite, et varie selon la nature des substances accusées (72).

4.2. Les tests cutanés (TC)

Les principes généraux de bonne pratique des TC aux médicaments et substances biologiques ont été récemment publiés par l'ENDA (70).

Les tests cutanés constituent, sauf cas particulier, l'étape suivante du diagnostic, avant les examens biologiques. De fait, les dispositions légales (arrêté du 5 novembre 2003) ont exigé que le médecin fournisse le résultat des tests cutanés lors de la prescription d'un dosage d'IgE (72).

La réactivité cutanée après l'accident allergique médicamenteux peut être exagérée (hyperréactivité cellulaire) ou au contraire diminuée (dépression en histamine des mastocytes) (88). En pratique courante, il est donc recommandé d'effectuer le bilan d'allergie immédiate aux médicaments au plus tôt six semaines après la réaction, et, de façon optimale, entre le 3^{ème} ou 6^{ème} mois et la 1^{ère} ou 2^{ème} année suivant la réaction, ne serait-ce que pour conserver une anamnèse fiable (69).

Les tests cutanés peuvent être utilisés pour l'évaluation d'une hypersensibilité médicamenteuse. Ils doivent être réalisés en fonction du mécanisme supposé de la réaction médicamenteuse.

- Premièrement, en cas de réaction allergique immédiate, un mécanisme IgE peut être démontré par la présence d'un prick test ou d'un test intradermique positif à 20 minutes,
- D'autre part, dans les réactions d'hypersensibilités retardées se manifestant par des symptômes cutanés tardifs, un mécanisme cellulaire peut être démontré par la présence de patch tests positifs ou de tests intradermiques à lecture retardée positifs.

Il existe donc 2 catégories de symptômes pouvant aboutir à des tests cutanés différents (90).

4.2.1. Les tests cutanés à lecture immédiate

Les tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests, puis intradermoréactions, à concentrations croissantes et variables selon les médicaments) doivent idéalement être effectués avec la forme injectable de la substance accusée, ainsi qu'avec les substances appartenant à la même famille et à des familles proches, dans le but de détecter une éventuelle réactivité croisée (90).

Ces tests ont fait la preuve de leur sensibilité, de leur spécificité et de leur valeur pour les bêtalactamines et, peut être pour la Rifampicine, le latex, les corticoïdes et diverses substances. Par contre, leurs valeurs diagnostique et prédictive restent mal connues, voire franchement mauvaises pour d'autres médicaments comme, par exemple, les macrolides ou les sulfamides anti-infectieux (69, 72).

Il est exceptionnel que les tests cutanés puissent provoquer une réaction systémique. Le médecin qui effectue le test doit tout de même disposer à son cabinet des médicaments de l'urgence, du matériel de réanimation et d'une source d'oxygène (38).



Seringue d'intradermoréaction et aiguilles de prick test
Photographie : Dr Yann DUBREIL.

4.2.1.1. Les prick tests (PT)

Le test consiste à piquer rapidement le derme à travers une goutte de la solution allergénique préalablement déposée sur la peau. On utilise habituellement la peau de la face antérieure de l'avant bras. Si besoin, d'autres surfaces cutanées sont utilisables (le dos) ou, à la rigueur, les intervalles de peau saine au cours de l'eczéma (38).

A usage unique, les aiguilles sont de plusieurs types : à pointe conique ou angulaire. La quantité inoculée est de l'ordre de 5 nanomoles. L'acte est indolore. Il existe des aiguilles fixées sur un support (multitest) au nombre de 8 y compris les 2 témoins (positif et négatif) (38).

Il faut donc que la peau réagisse aux témoins positifs pour que les PT aux allergènes soient interprétables. Si ces témoins sont positifs, on en déduit que les mastocytes et les récepteurs H1 à l'histamine ne sont pas inhibés par un traitement préalable antihistaminique. Bien sûr, la négativité du témoin négatif (solution du solvant des allergènes) est indispensable (38).

La lecture se fait au bout de 15 minutes. On mesure le diamètre de la papule, et pour certain, celui de l'érythème qui l'entoure. Un test cutané est positif si le diamètre de l'induration est supérieur à 3mm et/ou à 50% du diamètre du témoin positif. Les réactions tardives doivent toujours être relevées (38).

La positivité d'un PT signifie que l'individu est sensibilisé à l'allergène que l'on vient de tester. Il ne faut pas en déduire automatiquement que l'individu est atteint d'une allergie : il s'agira de savoir si l'on est en présence d'une pathologie avec sensibilisation ou d'une pathologie par allergie. Pour cela il faut accumuler les preuves de l'allergène par l'interrogatoire, éventuellement les tests de provocation et, bien sûr, l'éviction ciblée. De même, un PT négatif n'élimine pas forcément une allergie (38).

4.2.1.2. Les intradermoréactions (IDR)

En cas de négativité des prick-tests et si l'on dispose de médicaments sous forme injectable, il est réalisé, dans un deuxième temps, des IDR ou plus précisément des échelles d'intradermoréaction à concentrations croissantes.

Les intradermoréactions consistent en l'injection dans le derme, de 0,02 à 0,05 ml d'un allergène afin de constituer un décollement de 3 mm de diamètre. Il est ainsi injecté dans le derme vascularisé une quantité 2500 fois plus élevée que lors des prick-tests (38).

Ce test est plus sensible que le prick-test, il conduit à plus de tests faussement positifs, de réactions irritatives, et peut même conduire à une réaction systémique (69). Le patient ne doit pas présenter d'affection fébrile ou inflammatoire au moment des tests. La prise de bêtabloquants doit être interrompue depuis au moins 48 heures, surtout si le médicament testé a été responsable d'une réaction anaphylactique (90).

4.2.2. Les patch tests

Les patch-tests sont utilisés pour explorer les réactions d'hypersensibilités retardées.

Les patch-tests consistent à appliquer une dose de l'allergène sur la peau saine (habituellement sur le dos), recouverte d'un cache, ce qui permet un contact prolongé (38).

La lecture doit se faire à 48 et 72 heures (70).



Patch test

Photographie : Dr Yann DUBREIL.

4.3. Les examens biologiques, tests *in vitro*

Il s'agit du dosage des IgE sériques spécifiques et des tests d'activation des leucocytes sanguins (70).

4.3.1. Dosage des IgE sériques

Les dosages des IgE sériques spécifiques ne sont disponibles que pour certains médicaments (37).

Il est donc possible de réaliser cet examen pour rechercher une éventuelle hypersensibilité due à différentes substances dont :

- les bêtalactamines (pénicillines G et V, ampicilline et amoxicilline, cefaclor),
- les myorelaxants,
- le latex,
- la chymopapaïne,
- certaines hormones (insuline, ACTH) (70).

Leur valeur diagnostique est bonne pour le latex et les myorelaxants, mais elle demeure mauvaise pour les bêtalactamines et les hormones (insuline, ACTH). De plus, leur sensibilité est généralement inférieure à celle des TC, et leur spécificité est très faible pour certains médicaments et substances biologiques (70).

Compte tenu de la faible valeur diagnostique des TC à lecture immédiate aux quinolones, liée au caractère histaminolibérateur non spécifique de ces substances, de grands espoirs sont placés dans une technique de dosage des IgE sériques spécifiques des quinolones, dont les résultats préliminaires sont encourageants (70).

En pratique courante, le dosage des IgE spécifiques n'est donc disponible que pour un nombre limité de médicaments, et une valeur diagnostique ainsi qu'une sensibilité aléatoire en fonction des diverses substances (72).

4.3.2. Tests d'activation leucocytaire

Les tests d'activation leucocytaire reposent sur le principe selon lequel les leucocytes sanguins des patients et notamment les basophiles, sensibilisés par des IgE spécifiques, sont activables par le médicament lorsque celui-ci est ajouté au milieu de survie.

Cette activation peut être révélée par différentes méthodes :

- optiques (test de la dégranulation des basophiles humains, maintenant abandonné, car très peu sensible du fait du faible nombre de basophiles sanguins),
- biologiques (dosage des médiateurs libérés, comme l'histamine ou les leucotriènes),
- immunocytologiques (marqueurs d'activation membranaire mis en évidence en cytométrie de flux) (70).

En l'état actuel, ces tests posent de nombreux problèmes méthodologiques, présentent une valeur diagnostique très variable selon les médicaments ou substances biologiques, et ne sont pas validés (37).

Les tests *in vitro* ont donc une utilité limitée et, en principe, ne devraient être effectués que dans des cas particuliers. Toutefois, ils semblent présenter un certain intérêt diagnostique lorsqu'ils sont utilisés en association (test de la libération d'histamine ou test de la libération des leucotriènes ou test d'activation des basophiles en cytométrie de flux) et/ou avec le dosage des IgE sériques spécifiques, et ceci notamment chez les patients ayant des TC à lecture immédiate négatifs et chez les patients dont les réactions relèvent d'une action pharmacologique du médicament, comme, par exemple, dans le cas des AINS (70).

4.4. Les tests de réintroduction (ou provocation)

La reproduction des symptômes par une nouvelle administration du médicament suspect fournit un argument formel de la responsabilité de ce médicament. Les tests de réintroduction

sont, par ailleurs, le seul moyen de confirmer ou d'infirmer la responsabilité d'un médicament lorsque les symptômes ne relèvent pas d'une hypersensibilité IgE dépendante (72).

Des recommandations concernant la bonne pratique de ces tests ont été récemment publiées par l'ENDA (70).

La valeur diagnostique des tests de réintroduction n'est cependant pas absolue, en effet, la réintroduction du médicament suspect peut être bien supportée par certains patients, malgré une responsabilité certaine de celui-ci dans l'accident allergique. Ceci peut résulter du fait que les conditions favorables au déclenchement des symptômes n'ont pas été réunies lors de l'épreuve de réintroduction (modification du métabolisme des médicaments, liée à une infection, par exemple) ou d'une perte de la sensibilisation médicamenteuse (surtout lorsque la réaction allergique est ancienne) (70).

Il existe des contre-indications aux tests de réintroduction :

- Réactions immunocytotoxiques sévères : Lyell, Stevens-Johnson, vascularites, DRESS, atteintes d'organes (cytopénie, hépatite, néphrite, pneumonie) ;
- Maladies auto-immunes médicamenteuse : lupus, pemphigus, pemphigoïde bulleuse ;
- Grossesse ;
- β -bloquants et maladies cardiovasculaires ;
- Patients souffrant d'affections sévères et/ou non contrôlées (32).

Les dangers de ces tests ne sont pas négligeables, en effet, la réintroduction du médicament peut être responsable d'une réaction grave, même lorsque les symptômes initiaux étaient bénins. C'est pourquoi les épreuves de réintroduction ne doivent être effectuées qu'en milieu hospitalier, sous surveillance stricte et avec des moyens de réanimation adéquats, et ne sont indiquées que lorsque le médicament est jugé indispensable ou très utile, sans alternative thérapeutique possible (72).

QUATRIEME PARTIE :
LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE
L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

1. Généralités

Seulement 20 à 30% des réactions d'aspect allergique attribuées aux médicaments sont réellement liées à une allergie médicamenteuse (58).

Les réactions d'hypersensibilités immédiates liées aux IgE représentent 40% des réactions allergiques. Par ordre de fréquence : réactions cutanées (prurit, urticaire, œdème de Quincke), manifestations respiratoires (rhinites et/ou asthme), plus rarement, réactions plus sévères (choc anaphylactique). Les réactions d'hypersensibilité retardées, quant à elles, sont de type eczéma, photo dermatose, éruption maculopapuleuse (58).

Chez l'enfant, les réactions les plus fréquentes sont les éruptions maculopapuleuses (60-80%) ainsi que les urticaires et/ou angioedèmes (20-30%). Les autres réactions cutanées sont les érythèmes polymorphes et des cas rares de toxidermies potentiellement sévères (syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée et DRESS). La maladie sérique peut survenir chez les enfants traités par des céphalosporines de première génération. Les réactions respiratoires sont moins fréquentes que les réactions cutanées, les réactions anaphylactiques sont tout à fait exceptionnelles (74).

2. Anaphylaxie et choc anaphylactique

2.1. Définition

L'anaphylaxie aiguë et le choc anaphylactique sont les formes cliniques les plus graves de l'allergie. Elles se manifestent par des symptômes systémiques sévères dus à la libération de médiateurs chimiques (principalement l'histamine) à partir des mastocytes et des polynucléaires basophiles circulants. Le terme anaphylaxie est utilisé pour décrire des réactions généralisées à développement rapide incluant :

- prurit, urticaire, angioœdème ;
- hypotension (ou collapsus) ;
- dyspnée laryngée, bronchospasme ;
- nausées, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée ;
- contraction utérine ;
- symptômes cardiaques (troubles du rythme) ;
- symptômes neurologiques (38).

On parlera de choc anaphylactique en présence de symptômes allergiques touchant au moins 2 organes : signes cutanéomuqueux (prurit, urticaire, angioœdème, conjonctivite, etc.) associés à des symptômes touchant l'appareil respiratoire (rhinite, dyspnée, sifflement), cardio-vasculaire (état syncopal, perte de conscience, hypotension), et/ ou digestif (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) (89).

2.2. Etiologies

Les causes d'anaphylaxie sont très diverses : médicaments, latex, piqûres d'hyménoptères, aliments... Les médicaments occupent la première place sans aucun doute (45).

Un très grand nombre de médicaments peuvent être responsables de choc anaphylactique mais certaines catégories de médicaments sont beaucoup plus souvent en cause que d'autres (87).

Parmi les médicaments prescrits en pratique odontologique, les antalgiques et les AINS ainsi que les antibiotiques fournissent le plus gros contingent des cas (45).

- Les antalgiques et les AINS représentent environ 15% des cas des chocs anaphylactiques (amidopyrine, salicylés...) et cela principalement en raison de l'automédication (45).
- Les antibiotiques et principalement les bêtalactamines sont responsables de 9% des cas et 15% des allergies à la pénicilline sont croisées avec les céphalosporines. Les bêtalactamines sont les plus impliqués dans les réactions anaphylactiques probablement en raison de leur fréquence d'usage. On estime à 1/5000 le nombre d'anaphylaxies graves (60).

D'autres étiologies peuvent être citées comme responsables d'accidents graves mais heureusement rares comme les antiseptiques (chlorhexidine, formol) ou les anesthésiques locaux du groupe ester (la plupart des accidents correspondent en fait, à des surdosages ou à l'injection intraveineuse malencontreuse de composés associés à des vasoconstricteurs) (60).

Toutes les voies d'administration peuvent entraîner un choc : injections intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), sous cutanée (SC), administrations orale, rectale, inhalations, applications locale, cutanée, instillations nasales, oculaires, auriculaires (59).

2.3. Signes cliniques

2.3.1. Symptômes

Forme la plus grave des réactions allergiques immédiates, le choc anaphylactique est caractérisé par la richesse de ses signes cliniques.

Dans sa forme typique, il survient de quelques minutes à 30 minutes après le contact avec l'allergène déclenchant. Le sujet ressent une bouffée de chaleur, un prurit des paumes, et rapidement les symptômes suivants apparaissent :

1 Cutanés : urticaire, œdème de Quincke, ou rash écarlate.

2 Cardio-vasculaires : tachycardie sinusale, chute tensionnelle.

3 Respiratoires : soit gêne respiratoire haute par œdème de Quincke laryngé (le premier signe est une dysphonie), soit gêne respiratoire basse par spasme bronchique avec une auscultation riche (bruit de pigeonier), liée à l'importante hypersécrétion. Le retentissement sur l'hématose peut être sévère (guetter la cyanose des lèvres). Le bronchospasme n'est toutefois pas constant.

4 Digestifs : nausées, impression de plénitude gastrique plus que douleurs vraies, diarrhée plus tardive (1 à 2 heures après le début du choc).

5 En accompagnement, signes d'hypersécrétion : larmolement, transpiration, salivation, et hypersécrétion bronchique et gastrique (59).

2.3.2. Classification

Tous les degrés de gravité et d'urgence peuvent être représentés dans la classification de Mueller adoptée pour les réactions systémiques par piqûre d'hyménoptères (45).

Elle propose 4 stades de gravité croissante et est le plus souvent utilisée :

Stade 1 :

- urticaire généralisée
- prurit
- malaise
- anxiété

Stade 2 : 1 ou plusieurs symptômes du stade 1 associés à au moins 2 des symptômes suivants :

- œdème angio-neurotique
- oppression thoracique
- douleurs abdominales
- nausées, vertiges, diarrhée

Stade 3 : 1 ou plusieurs symptômes du stade 2 associés à au moins 2 des symptômes suivants :

- dyspnée
- dysphagie
- dysphonie
- confusion
- impression de mort imminente

Stade 4 : 1 ou plusieurs symptômes du stade 3 associés à 2 des symptômes suivants :

- cyanose
- hypotension
- collapsus
- perte de conscience
- syncope
- incontinence

Stade 5 : décès (38).

2.3.3. Evolution

L'évolution sous traitement est le plus souvent favorable. Les signes cutanés, l'hypotension artérielle et les anomalies du rythme cardiaque évoluent alors en cycles successifs : dans 5 à 25% des chocs, le collapsus récidive après une amélioration initiale et incomplète (anaphylaxie biphasique). L'évolution dure 2 heures environ dans les cas modérés, 24 heures dans les cas sévères (59).

Ailleurs, l'évolution est mortelle, très rapide dans la forme suraiguë avant toute intervention médicale, ou progressive, malgré le traitement ou en raison de son caractère trop tardif (45).

2.3.4. Formes cliniques

A la forme typique décrite précédemment, s'ajoutent des formes atténuées. Elles sont caractérisées par une symptomatologie incomplète avec une altération de l'état général moindre, des signes cardio-vasculaires moins marqués, des troubles cutané-muqueux prédominants avec un érythème cutané diffus, un œdème de Quincke, une urticaire (60).

2.4. Traitement du choc anaphylactique

L'adrénaline est LE médicament de référence du choc anaphylactique. Ses effets alpha, bêta 1 et bêta 2 adrénergiques permettent d'agir aux niveaux tensionnel, cardiaque et bronchique (90).

Les corticoïdes ont une action lente, et sont incapables de traiter ou de prévenir le choc anaphylactique, sauf qu'ils peuvent prévenir la survenue d'un choc retardé.

Les antihistaminiques ont uniquement une action symptomatique sur les démangeaisons, sur l'urticaire, mais aucune action ni anti-anaphylactique ni anti-asthme (90).

Il n'y a pas de contre-indication formelle en situation d'urgence grave ! En cas d'intolérance aux sulfites : l'adrénaline est conseillée quand même.

Enfin, sur le plan préventif, outre la surveillance d'au moins 24 heures en réanimation, le patient doit être informé de son accident anaphylactique, il doit ensuite être exploré au niveau d'une consultation spécialisée pour confirmer la responsabilité du ou des médicaments incriminés. Le médecin traitant doit être informé de l'accident anaphylactique de son patient (90).

3. Maladie sérique

3.1. Définition

La maladie sérique tire son nom des manifestations décrites après injection de sérums d'origine équine (90).

Réaction allergique survenant après administration de sérum xénogénique ou de médicaments, elle survient habituellement 5 à 14 jours après injection de l'allergène. Elle se caractérise par des dépôts de complexes immuns, responsables de manifestations variables, cutanées, articulaires, rénales, cardiaques, souvent fébriles, réalisant parfois une véritable maladie systémique touchant articulations, tractus digestif, cœur et vaisseaux, système nerveux périphérique, rein, peau, système hématopoïétique (95).

3.2. Étiologies

- Médicaments : pénicilline, céphalosporines, sulfamides, streptomycine.
- Sérothérapie : autrefois antidiphtérique; actuellement, traitement du tétanos, de la rage, des morsures de serpent, du botulisme (95).

3.3. Physiopathologie

Il s'agit d'une réaction de type III de Gell et Coombs se caractérisant par des dépôts de complexes immuns au niveau des tissus avec activation du complément et induction d'une réponse inflammatoire (90).

La maladie sérique est due à la production d'IgG spécifiques du médicament. Celles-ci se couplent au médicament pour former des complexes immuns circulants (86).

3.4. Signes cliniques

La symptomatologie variée est liée à l'atteinte de plusieurs organes.

Cliniquement, cette affection se caractérise par :

- l'apparition de fièvre, d'une sensation de malaise, d'adénopathies, d'arthralgies, myalgies, d'éruptions cutanées diverses, maculopapuleuses ou urticariennes débutant au niveau des extrémités,

- Une atteinte digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales,
- Une atteinte rénale inconstante : glomérulonéphrite aiguë avec protéinurie et hématurie (90).

Il peut y avoir d'autres localisations viscérales mais de manière beaucoup moins fréquente :

- Atteinte neurologique avec déficit moteur périphérique,
- Atteinte cardiaque : myocardite (rare)

Examens complémentaires :

- Augmentation de la VS
- Protéinurie
- Hématurie
- Diminution du C3, diminution du C4
- Cryoglobulinémie mixte à IgG-IgM (95)

Évolution et pronostic: Bons. Guérison en 2-3 semaines.

3.5. Traitement

Hospitalisation dans les cas sévères. Le traitement est symptomatique en ambulatoire avec un repos au lit pendant la phase aiguë :

- Antihistaminique pour l'urticaire et le prurit
- Aspirine 0,6 à 1,5 g toutes les 4 heures per os
- Prednisone 40 mg/j per os si les premiers traitements n'améliorent pas la symptomatologie. Elle est indiquée aussi en cas de neuropathie périphérique ou de myocardite

Surveillance : A la phase aiguë, surveillance étroite et recherche de signes de neuropathie périphérique et de myocardite (95).

4. Toxidermies allergiques

4.1. Définitions

Les toxidermies regroupent l'ensemble des accidents cutanés des médicaments pris par voie générale, excluant les dermites de contact. Lorsque le médicament est responsable, sa physiopathologie est diverse : immuno-allergique ou liée à un effet pharmacologique du médicament (86).

Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3% des utilisateurs (16). Plus de 90% des toxidermies sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, prurits, photosensibilités...). Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares (1 cas pour 10 000) (82).

Les toxidermies allergiques représentent un vaste chapitre de la dermatologie qui regroupe l'ensemble des lésions cutanées secondaires à la prise de médicaments et de nature immuno-allergiques (90).

On regroupe sous le terme de réaction immuno-allergique les toxidermies nécessitant une sensibilisation immunologique spécifique à un médicament ou à une substance ayant un épitope commun avec le médicament (réaction croisée). Certaines réactions sont toujours dues

à une réaction immuno-allergique (syndrome de Lyell, vascularites), en revanche, une urticaire médicamenteuse n'est pas synonyme d'allergie (86).

Malgré leur définition unitaire, les toxidermies allergiques sont faites de lésions très diverses par leur expression clinique. La complexité des problèmes qu'elles soulèvent vient notamment du fait qu'une même drogue peut provoquer des accidents très différents par l'aspect, par le mécanisme en cause, la nature allergique de ces derniers paraissant d'ailleurs rarement démontrée (90).

Leurs caractéristiques cliniques, leurs délais d'apparition doivent être connus pour déterminer le ou les médicaments en cause et rechercher les critères de gravité propres à chacune d'entre elles (6).

En faveur de l'origine immuno-allergique d'une toxidermie, on retient son caractère inattendu, imprévisible et atteignant peu de patients, l'intervention des effecteurs du système immunitaire, la nécessité d'une période de sensibilisation après sa première administration, l'existence d'une récurrence après un premier accident, et la survenue plus rapide et avec une dose moindre après sensibilisation (86).

Sémiologie	Délai d'apparition après le début du traitement	Délai d'apparition après arrêt du traitement
Urticaire, œdème de Quincke	Quelques minutes à 24heures	Quelques heures à quelques jours
Vascularite	1 à 10 jours	2 à 3 semaines
Exanthème maculopapuleux	24 heures à 10 jours	4 à 10 jours
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	24 heures à 10 jours	4 à 15 jours
Erythème polymorphe atypique, Syndrome de Stevens Johnson, Syndrome de Lyell	48 heures à 20 jours	3 à 4 semaines
Erythème pigmenté fixe	24 heures à 4 jours	1 semaine mais pigmentation persistante
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines
Photo-allergie	Quelques heures après l'exposition solaire	1 semaine
Allergie de contact	Quelques heures à 48 heures	1 à 3 semaines

Chronologies évocatrices dans les toxidermies (6)

4.2. Urticaires (urticaire banale et urticaire profonde)

4.2.1. Définitions, généralités

L'urticaire se définit comme une éruption papulo-œdémato-prurigineuse fugace dont le diagnostic est facilement posé par l'examen clinique (90).

Deux grandes variétés d'urticaires sont observées :

- L'urticaire banale (superficielle) est de diagnostic facile. C'est une papule œdémateuse, érythémateuse, de taille variable, fugace, disparaissant en quelques heures, très prurigineuse, répartie sans ordre sur tout le tégument et associée à un prurit.
- L'urticaire profonde (angioedème ou œdème de Quincke) est une tuméfaction sous cutanée aiguë de couleur de la peau normale, non prurigineuse avec une sensation de

tension cuisante ou même douloureuse, siégeant au visage (lèvres, paupières), aux organes génitaux et pouvant atteindre les muqueuses (œdème de la glotte) (90).

L'urticaire banale et l'urticaire profonde sont les manifestations les plus fréquentes de l'allergie immédiate. Ainsi, l'urticaire banale représenterait près du quart des éruptions médicamenteuses observées en milieu dermatologique. Ces manifestations peuvent survenir dans les minutes qui suivent la prise du médicament responsable ou être différées de quelques heures à deux ou trois jours, notamment en cas d'accidents itératifs (90).

Au moins une fois pendant la vie, 15 à 20% des individus font une crise d'urticaire. La cause n'est identifiée en moyenne que dans 30% des cas : la cause médicamenteuse est appréciée de façon variable selon l'acuité de l'urticaire et son âge de survenue (43).

Toutefois, la plupart des urticaires et angioedèmes ne résultent pas d'une hypersensibilité médicamenteuse. Une étude de Mortureux et al. rapporte que parmi les réactions suspectes d'hypersensibilité, près de 80% de celles ont été attribuées à une infection virale (74).

4.2.2. Etiologies

De nombreux médicaments peuvent provoquer une urticaire et un angioedème. Cependant, certains d'entre eux sont plus souvent invoqués.

Les médicaments les plus fréquemment accusés en odontologie sont :

- les antibiotiques : bêta-lactamines, sulfamides (74). Ainsi 2% des urticaires médicamenteuses sont dues à l'amoxicilline (43).
- les antalgiques (paracétamol) et les anti-inflammatoires (Aspirine et autres AINS) (74).

4.2.3. Physiopathologie

L'urticaire constitue le principal symptôme des réactions médicamenteuses anaphylactiques méditées par les immunoglobulines E (type I de la classification de Gell et Coombs) et des réactions à complexes immuns circulants ou à type de maladie sérique (86).

Dans la réaction anaphylactique à IgE, qu'il s'agisse d'une urticaire figurée banale et ou d'une urticaire profonde (souvent décrite sous d'anciennes dénominations telles que l'angioœdème, œdème de angioneurotique, œdème de Quincke), les lésions sont dues à une vasodilatation extrême par relargage de nombreux médiateurs, dont l'histamine, par les mastocytes activés par les IgE spécifiques du médicament (43).

Dans la maladie de type sérique, les urticaires survenant en général au 7 ou 8^{ème} jour et associées aux autres signes sont dues à la précipitation de complexes antigènes médicamenteux - anticorps et à l'activation des anaphylatoxines du complément C3a et C5a et des polynucléaires neutrophiles (43).

4.2.4. Signes cliniques

4.2.4.1. Urticaire « banale »

L'urticaire aiguë « classique » survient quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable et

contre indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament (risque de choc anaphylactique) (86).

L'urticaire est une dermatose composée de lésions papuleuses, prurigineuses, aux contours bien limités et associées à un prurit. Leur diamètre peut aller de quelques millimètres à plusieurs dizaines de centimètres. La caractéristique de l'urticaire est que chaque lésion élémentaire est fugace et mobile. En cernant au stylo un élément, dans l'urticaire, on peut observer qu'en moins de 24 heures, cette lésion aura disparu et qu'éventuellement de nouvelles lésions sont apparues. Ce caractère mobile et fugace des lésions en moins de 24 heures est indispensable pour porter le diagnostic d'urticaire (6).

Une urticaire peut aussi survenir vers le 7ème jour de traitement. Les lésions cutanées sont souvent fixes. En cas d'arthralgies associées on évoque une maladie sérique (82).



Urticaire banale
Service de dermatologie CHU Rouen

4.2.4.2. Urticaire profonde (angioedème ou œdème de Quincke)

L'urticaire profonde ou angioedème décrit par Quincke en 1882 est un œdème blanchâtre d'apparition brutale, non prurigineux, souvent accompagné d'une sensation pénible de tension cutanée. Cette tuméfaction de 2 à 3 cm de diamètre siège volontiers au niveau de la face, dans les régions péri-orbitaires ou péri-labiales, ou au niveau des membres, au voisinage des articulations. La couleur de la peau est le plus souvent normale, elle peut être parfois plus pale ou légèrement rosé (90). L'œdème peut survenir au niveau des muqueuses aérodigestives supérieures et entraîner un gonflement de la langue, des troubles de la déglutition ou une dyspnée aiguë laryngée, on parle alors d'œdème laryngé (6).



Urticaire profonde (angioedème ou œdème de Quincke)
Service de dermatologie CHU Rouen.

4.2.5. Evolution

Une urticaire aiguë peut être annonciatrice d'un choc anaphylactique, mais certains chocs anaphylactiques ne s'accompagnent pas d'urticaire (6).

L'évolution même de l'urticaire est bénigne. Sa durée dépend de son mécanisme et de la nature du médicament. Ainsi une urticaire peut se limiter à une seule poussée de 24 heures, alors que l'urticaire d'une maladie de type sérique dure 10 à 15 jours, voire jusqu'à 1 mois, nécessitant l'institution d'un traitement symptomatique.

Le délai de guérison, après éviction du médicament, n'est pas parallèle à sa clairance. Ainsi les urticaires à la pénicilline passent facilement à la chronicité, et ceci le plus souvent de façon inexplicée, malgré la suppression de toutes les sources du médicament responsable (43).

4.2.6. Traitement

Le traitement de l'urticaire banale, après éviction du médicament, est purement symptomatique. Si le prurit est intense et si la poussée d'urticaire tarde à s'atténuer, on peut prescrire des anti-histaminiques (43).

Le traitement de l'œdème laryngé repose sur l'adrénaline comme nous l'évoquerons dans le paragraphe 2 du chapitre sur l'urgence au cabinet dentaire (48).

En cas de maladie sérique avec fièvre et arthralgie il est licite de leur associer des anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés (kétoprofène) et/ou du paracétamol (43).

L'inventaire allergologique doit être programmé à distance de l'épisode aigu, 6 à 8 semaines plus tard (43).

4.3. Vascularites allergiques

4.3.1. Définition

Une vascularite est définie par l'existence d'une inflammation des vaisseaux sanguins, artères, veines et/ou capillaires.

La définition des vascularites d'hypersensibilité est très discutée, de même que son nom, puisqu'on l'appelle parfois aussi vascularite allergique ou vascularite leucocytoclasique liée à la prise d'un médicament. Elle peut survenir à tout âge.

Trois des 4 critères de classification suivants sont nécessaires pour pouvoir retenir le diagnostic de cette affection :

- âge supérieur à 16 ans ;
- prise récente d'un médicament avant l'apparition des premiers signes ;
- éruptions cutanées ;
- présence d'un infiltrat inflammatoire des petits vaisseaux à la biopsie des lésions cutanées (92).

4.3.2. Etiologies

Les médicaments sont une cause rare de vascularite cutanée (10%).

Les médicaments responsables sont :

- les bêtalactamines : pénicillines, aminopénicillines ;
- les sulfamides ;
- l'allopurinol
- les antalgiques (pyrazolés) ;
- les anti-épileptiques (phénytoïne) ;
- les antiviraux ;
- les facteurs de croissance (90).

4.3.3. Physiopathologie

La vascularite leucocytoclasique a une physiopathologie identique quelle qu'en soit la cause. Il s'agit d'une réaction de type III de la classification de Gell et Coombs due à des dépôts de complexes immuns circulants dans la peau ou dans les membranes filtrantes (rein).

Les complexes immuns vont se déposer dans les petits vaisseaux cutanés des zones déclives. Cela entraîne une activation du complément avec libération de substances vasoactives qui permettent un passage des complexes immuns circulants en dehors du vaisseau avec attraction des polynucléaires vers les espaces péri vasculaires. C'est à l'origine de la libération de protéases qui vont détruire les vaisseaux par nécrolyse fibrinoïde de la paroi associée à la leucocytoclasie.

Le dépôt des complexes immuns circulants dans les petits vaisseaux cutanés dépend de leur solubilité et de l'activation des molécules d'adhésion. En faible excès d'antigènes, les complexes immuns circulants sont solubles et déterminent alors une vascularite leucocytoclasique. En revanche, en fort excès d'anticorps, ils sont peu solubles, déterminant un phénomène d'Arthus (nécrose tissulaire localisée) (86).

4.3.4. Signes cliniques

Classiquement, il s'agit d'une éruption de papules purpuriques infiltrées des membres inférieurs survenant 7 à 10 jours après le début du traitement. Peuvent y être associés : des nodules sous cutanés, des bulles hémorragiques, des ulcérations, de l'urticaire le plus souvent fixe et prurigineux (90).

D'autres manifestations sont possibles, comme une fièvre modérée, des douleurs articulaires et/ou l'augmentation transitoire de la taille des ganglions lymphatiques du cou ou sous les bras (92).

Exceptionnellement, d'autres organes peuvent être touchés, en particulier les reins (urines foncées, présence de sang), les poumons (asthme, pneumonie diffuse) ou le cœur (péricardite) (92).

Sur le plan anatomo-pathologique, on retrouve un infiltrat de polynucléaires autour et dans la paroi des vaisseaux, une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux, un bombement des cellules endothéliales, une extravasation des hématies dans la région péri-vasculaire.

L'immunofluorescence cutanée directe montre des dépôts de C3 et d'IgM dans la paroi des capillaires (90).



Vascularites allergiques
Service de dermatologie CHU Rouen.

4.3.5. Evolution et traitement

L'évolution spontanée est en général rapidement favorable après l'arrêt définitif du médicament en cause. Des récurrences peuvent parfois survenir, en particulier si la cause n'a pas pu être identifiée (92).

La plupart des symptômes disparaissent spontanément. Lorsqu'ils persistent un peu trop longtemps et/ou en cas d'atteinte rénale, un traitement par corticoïdes par voie générale peut être nécessaire. Dans certains cas, d'autres traitements sont associés (92).

4.4. Exanthème (ou rash) maculopapuleux (EMP)

4.4.1. Généralités

L'EMP est l'une des plus fréquentes manifestations de toxidermie.

Le problème est souvent de différencier l'EMP médicamenteux des éruptions maculopapuleuses, érythémateuses d'origine virale ou liées à une rupture transitoire de la tolérance orale de l'antibiotique, au décours d'une infection virale (6).

Chez l'enfant, il est probable que la majorité des EMP ne résultent pas d'une hypersensibilité médicamenteuse, mais sont plutôt la conséquence de la maladie infectieuse et/ou inflammatoire ayant motivé la prescription de médicaments. C'est ainsi que la majorité des enfants rapportant des EMP aux bêta-lactamines ne récidivent pas lors de traitements ultérieurs par les bêta-lactamines initialement accusées (74).

4.4.2. Facteurs de risque, imputabilité médicamenteuse

Certains facteurs de risque des EMP ont pu être individualisés :

- le terrain, avec une prédominance féminine et des groupes HLA particuliers ;
- les associations médicamenteuses comme aminopénicillines + allopurinol ;
- la maladie traitée (co-infection virale) (27).

La plupart des médicaments peuvent être inducteurs d'EMP. Actuellement, seule la démarche d'imputabilité permet d'établir (de manière probabiliste) le lien de causalité éventuelle entre l'exanthème et le(s) médicament(s) prescrit(s) (27).

Les substances les plus souvent accusées sont les médicaments anti-infectieux, notamment les bêta-lactamines et les sulfamides (74).

4.4.3. Physiopathologie

L'EMP est une manifestation d'hypersensibilité retardée (type IV de Gell et Coombs) transmise par les lymphocytes T.

C'est une sous-population lymphocytaire spécifique (CD8+ HLADR+) qui est responsable des lésions cliniques avec production d'interleukine 2 et d'interféron gamma (85). L'agent de l'agression kératinocytaire, serait donc le lymphocyte T CD8+ cytotoxique. Des marqueurs d'activation et des molécules d'adhésion sur les différentes cellules du derme et de l'épiderme ainsi que sur les cellules endothéliales : ICAM1 (*inter cellular adhesion molecule 1*), CD54 et HLA-DR ont pu être montrées (27).

Le rôle des basophiles est depuis longtemps suspecté, comparable à l'hypersensibilité expérimentale induite par immunisation sous-optimale (hypersensibilité de Jones-Mott) (86).

Histologiquement, le passage d'un délai de 7 à 21 jours lors de la première prise du médicament responsable, à un délai de 24 à 48 heures, lors de la réintroduction de ce même médicament, a fortement suggéré l'intervention de cellules mémoires immunisées (27).

Les EMP ne sont pas toujours d'origine médicamenteuse mais parfois d'origine infectieuse. On ne sait pas si la physiopathologie est identique lorsque les EMP sont d'origine infectieuse (86).

La prise d'ampicilline chez les patients ayant une mononucléose infectieuse est suivie dans 100% des cas d'un EMP. Il est particulier par sa survenue rapide et par l'absence de récurrence lors de la réintroduction du médicament après guérison de la maladie. Il s'agit donc d'une interaction entre le médicament et le virus entraînant un effet additif de 2 stimulations sur l'activation des lymphocytes T (86).

4.4.4. Signes cliniques

L'éruption débute le plus souvent dans les 24 heures à 10 jours après le début du traitement, parfois 4 à 10 jours après son arrêt. Débutant sur le tronc ou la racine des membres, l'éruption peut s'étendre pendant plusieurs jours (82).

Chez un même malade les lésions sont polymorphes : macules isolées (morbilliformes) à certains endroits, confluent ailleurs en nappes scarlatiniformes, papules ou plaques œdémateuses avec parfois une disposition arciforme, purpura pétéchial sur les membres (82).

La biopsie cutanée montrerait une image histologique non spécifique : discret infiltrat lymphocytaire du derme superficiel autour des capillaires et à la jonction du derme et de l'épiderme, présence dans l'épiderme de rares kératinocytes nécrotiques (9).

L'éruption dure habituellement en une dizaine de jours, laissant parfois place à une fine desquamation (82).

Les critères de gravité en terme de risque d'une atteinte viscérale sous jacente, de durée d'évolution ou d'hospitalisation sont l'existence d'une fièvre, d'une polyadénopathie, d'une extension touchant plus de 60% de la surface cutanée et d'une éosinophilie supérieure à 500 cellules/mm³ (9).



Erythème pigmenté fixe
Service de dermatologie CHU Rouen.

4.4.5. Evolution et traitement

L'arrêt immédiat de tous les médicaments suspects est la règle, à fortiori s'il existe des signes de gravité. L'évolution est alors le plus souvent favorable. L'accident du médicament est rapporté à son centre de pharmacovigilance et une carte mentionnant la nature de l'accident, le médicament responsable et la classe pharmacologique concernée devrait être donnée aux malades (28).

La réintroduction est interdite, cependant chez le malade atteint du VIH, cette règle peut être transgressée sous surveillance stricte (sujet infecté par le virus de l'immunodéficience humaine VIH recevant du triméthoprime-sulfaméthoxazole par exemple) (28).

Le traitement des EMP est purement symptomatique : antihistaminiques en cas de prurit, émollients en cas de xérose. La corticothérapie générale doit être évitée (28).

Aucun médicament ne permet à l'heure actuelle de prévenir la survenue d'un EMP (28).

4.5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

4.5.1. Définition

Il s'agit d'une toxidermie caractérisée par la présence de pustules (soulèvement circonscrit de l'épiderme contenant un liquide purulent) résultant dans la plupart des cas d'une prise médicamenteuse (6).

La PEAG a été individualisée par Baylot et al en 1980 (6). Puis l'étude d'une série de 63 cas a permis de mieux décrire cette maladie au plan clinique, histologique, étiologique, de proposer des critères diagnostiques permettant de séparer la PEAG d'entités voisines (telles que la putulosis acuta generalisata et le psoriasis pustuleux) (87).

4.5.2. Epidémiologie

Si la PEAG est rare (1 à 5 nouveaux cas par an et par habitants en Europe), elle est probablement sous estimée, par méconnaissance de la maladie. Il est donc important de savoir reconnaître la PEAG, et d'en établir la cause, la plus souvent médicamenteuse, pour éviter les récurrences (87).

4.5.3. Etiologies

Les médicaments pouvant être responsables de PEAG sont :

- les antibiotiques (pénicillines, macrolides) ;
- les inhibiteurs calciques ;
- la carbamazépine ;
- les cyclines ;
- le paracétamol (90).

4.5.4. Physiopathologie

D'après Pichler, elle répondrait à un mécanisme d'hypersensibilité de type IV d (66) : les lymphocytes T libèrent de l'interleukine 8 et du GMCSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*). Il y a recrutement et activation des polynucléaires neutrophiles (33).

4.5.5. Signes cliniques

Il s'agit d'une toxidermie rare se manifestant dans un contexte fébrile par l'apparition brutale d'un érythème œdémateux parsemé de micro-pustules (90). Elle débute souvent au tronc, en particulier dans les plis axillaires et inguinaux par érythème rouge vif, œdémateux, qui devient parsemé de pustules dans les heures ou les jours suivants (87). Plusieurs lésions élémentaires peuvent être observées : cocardes, vésicules, bulles, purpura (90).

Un œdème du visage (90), ainsi qu'une atteinte buccale ou génitale peut être observée (87).

La fièvre est constante, souvent élevée à 39-40°C (87).

L'atteinte systémique est rare, essentiellement rénale (87).

Sur le plan biologique, on observe une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie inconstante (90).

L'histologie, lorsqu'elle est pratiquée, retrouve des pustules intradermiques, un œdème, des vésicules, un infiltrat éosinophilique et une nécrose (90).

Ce qui caractérise sur le plan chronologique cette toxidermie, c'est son délai d'apparition très bref après la prise du médicament : 2 jours en moyenne (90).



Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Service de dermatologie CHU Rouen.

4.5.6. Evolution et traitement

La guérison survient assez rapidement en moyenne en 1 à 2 semaines sans traitement spécifique, en laissant une desquamation superficielle (87).

4.6. Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de Lyell

4.6.1. Définitions

Ce sont les formes les plus graves de toxidermies (82). Elles sont sévères et potentiellement létales (90).

Il existe une certaine confusion dans la nomenclature de ces maladies. La dénomination de Syndrome de Stevens-Johnson ayant été utilisée pendant plusieurs décennies pour le Syndrome d'Erythème Polymorphe majeur. Celui-ci est caractérisé par des lésions en « cocardes » prédominant aux membres, est en réalité une maladie post infectieuse, le plus souvent liée à des récurrences herpétiques (82).

Le SSJ est caractérisé par des vésicules et bulles disséminées, prédominant sur le thorax et correspondant à des zones de nécrose de l'épiderme. Histologiquement et cliniquement il existe un continuum entre le SSJ et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique) qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité (81) :

- Syndrome de Stevens-Johnson : 10%
- Syndrome de chevauchement entre le SSJ et Syndrome de Lyell : 10 à 30%
- Syndrome de Lyell : supérieur à 30% (90)

4.6.2. Epidémiologie

Incidence :

- Syndrome de SJ : 1 à 6 cas par million de personnes et par an.
- Syndrome de Lyell : 1 cas par million de personnes et par an (90).

Facteurs de risque :

- Sida : 1 pour 1000 personnes-années.
- Greffe de moelle : 3%.
- Lupus érythémateux systémique.
- Antécédents de lésion cérébrale traitée par chirurgie et radiothérapie (90).

4.6.3. Etiologies

Les mêmes médicaments sont responsables de tous les grades de sévérité et chez de nombreux patients, l'éruption s'étend en quelques jours, se transformant de SJJ en Syndrome de Lyell (82).

Plus de 100 médicaments différents ont été incriminés, depuis les herbes chinoises traditionnelles jusqu'aux chimiothérapies anticancéreuses (80).

Les médicaments les plus souvent incriminés sont :

- les sulfamides (80),
- certains antibiotiques (bêtalactamines) (80),
- les antiépileptiques (87),
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (74),

4.6.4. Physiopathologie

Le SJJ et le syndrome de Lyell sont une même maladie d'intensité différente dues à une réaction de type IVc de la classification de Gell et Coombs (86).

Il s'agit d'une hypersensibilité à transmission cellulaire comme en témoigne la présence de macrophages et de lymphocytes TCD8+ activés dans l'épiderme (86).

La production locale de cytokines en particulier de *tumor necrosis factor* (TNF) alpha et l'expression par les kératinocytes de Fas ligand sont des inducteurs de l'apoptose diffuse des cellules épidermiques. Cette réaction est initiée par une réponse immunitaire spécifique du médicament inducteur avec présence de clone CD8 réagissant avec le médicament dans le sang. L'épiderme et l'épithélium des muqueuses pourraient être la cible de la réaction cytotoxique parce que le médicament (ou l'un de ses métabolites) se combinerait à une molécule de la membrane des cellules kératinocytaires (86).

Il apparaîtrait que des mécanismes immunologiques avec cytotoxicité kératinocytaire de cellules T CD8+ sont associés à une cytotoxicité directe du médicament favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique ou virale comme ceci a été démontré chez les sujets séropositifs pour le VIH. Ces mécanismes aboutissent à une destruction kératinocytaire par apoptose passant principalement par le système Fas ligand (9).

4.6.5. Signes cliniques

Dans le SSJ, après une phase prodromique pseudo grippale, des lésions maculopapuleuses ou pseudo-urticariennes apparaissent sur l'ensemble du revêtement cutané, associées à des lésions en cocardes. L'atteinte muqueuse, constante, associe un érythème et des érosions douloureuses. Une atteinte conjonctivale peut être observée. Une altération de l'état général, une fièvre, des arthralgies et une atteinte pulmonaire peuvent survenir. Le signe de Nikolsky

peut être positif. Dans le SJJ, les décollements épidermiques, s'ils existent, demeurent limités à moins de 10% de la surface corporelle (9).

Le syndrome de Lyell est la forme la plus sévère des toxidermies épidermolytiques. Après une phase de quelques heures d'exanthème maculopapuleux avec atteinte de l'état général et sensation de « cuisson » cutanée, un décollement bulleux (plus de 30% de la surface corporelle) en lambeaux épidermiques survient, pouvant aboutir à une épidermolyse généralisée, donnant au patient l'aspect d'un « ébouillanté ». Les muqueuses buccales, génitales, voire conjonctivales, oesophagiennes et trachéo-bronchiques sont atteintes avec érythème et érosions profuses douloureuses (9).

La fièvre est constante, l'état général gravement altéré. Une polypnée avec hypoxémie peut témoigner d'une nécrose de l'épithélium bronchique, de très mauvais pronostic. Les examens biologiques montrent une leucopénie, une anémie, l'élévation de multiples enzymes, des troubles hydro-électrolytiques résultant des déperditions cutanées (82).

La biopsie cutanée montre un épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié. L'immunofluorescence est négative (82).



Syndrome de Stevens-Johnson
Service de dermatologie CHU Rouen.

4.6.6. Evolution

L'évolution est marquée de complications qui sont celles des grands brûlés, c'est à dire hydro-électrolytiques et infectieuses (90).

La mortalité est importante, de 5% dans les syndromes de Stevens-Johnson à 30% dans les syndromes de Lyell (90), par sepsis et/ou défaillance multiviscérale (en particulier détresse respiratoire) (82).

La guérison est lente en environ 4 semaines, plus lente encore sur les muqueuses, avec des séquelles non exceptionnelles comme une alopecie, une hyperpigmentation, des cicatrices muqueuses ou des taies cornéennes (9).

4.6.7. Traitement

Les patients doivent être transférés d'urgence en unités spécialisées en prenant garde à l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...) et en commençant d'emblée un remplissage vasculaire par macromolécules ou solutions d'électrolytes (80).

La mise en œuvre précoce d'une thérapeutique symptomatique adaptée (remplissage vasculaire, antiseptie cutanée) permet seule d'attendre dans les meilleures conditions le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée (2 à 4 semaines) (80).

Il n'existe pas actuellement de traitement de fond. La corticothérapie générale, encore trop utilisée, n'a pas d'efficacité démontrée et de surcroît pourrait constituer un facteur de mortalité en augmentant le risque infectieux (80).

4.7. Erythème pigmenté fixe

4.7.1. Définition

L'érythème pigmenté fixe est défini comme une éruption récurrente, laissant une pigmentation résiduelle (81).

L'érythème pigmenté fixe est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse. Fréquent en Scandinavie, aux Indes et en Afrique, il est rare en France (81).

Concernant l'enfant, les érythèmes pigmentés fixes représenteraient 22% des éruptions induites par les médicaments (74).

4.7.2. Etiologies

L'érythème pigmenté fixe est pathognomonique de toxidermie. Les principaux médicaments responsables sont les sulfamides, les antalgiques non opiacés, les aminopénicillines et les macrolides (90).

4.7.3. Physiopathologie

L'érythème pigmenté fixe est une réaction localisée dont la physiopathologie serait identique à celle du syndrome de Lyell.

La récurrence, toujours au même endroit, pourrait être due à une sous population kératinocytaire ayant acquis la possibilité d'exprimer des molécules d'adhésion permettant sa reconnaissance par le système immunitaire, associée avec la présence de protéines aux propriétés chimiotactiques spécifiques (86).

Il existe sur les lésions une activation des kératinocytes exprimant ICAM1 (CD34) et un infiltrat de cellules TCD8 positives persistant plusieurs semaines après la prise du médicament. Cette activation immunologique persistante est strictement localisée aux zones séquellaires pigmentées (9).

4.7.4. Signes cliniques

Les lésions apparaissent dans les heures (moins de 48 heures) suivant l'ingestion du médicament (82).

Il débute de manière brutale par un prurit et des brûlures localisées. Puis apparaissent rapidement une ou plusieurs plaques ovalaires de quelques centimètres de diamètre,

érythémateuses, oedémateuses, parfois vésiculeuses ou même bulleuses. Les sièges de prédilection sont le tronc, les mains et les poignets (9).

Les muqueuses en particulier génitales peuvent être touchées isolement ou avec des lésions cutanées (9).

Il y a peu ou pas de signes systémiques (9).

L'histologie montre à la phase aiguë une vacuolisation des cellules basales, avec parfois une nécrose kératinocytaire, une bulle sous épidermique peut se produire avec œdème dermique et infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire et vasodilatation (6).



Erythème pigmenté fixe
Service de dermatologie CHU Rouen.

4.7.5. Evolution et traitement

Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant pour séquelles des plages pigmentées brunes ou ardoisées (82).

Lorsque le médicament est réintroduit les lésions ovalaires érythémateuses réapparaissent en 1 à 4 jours sur les sites pigmentés préalablement atteints. Parfois de nouvelles localisations se surajoutent aux localisations initiales (6).

4.8. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteux ou drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

4.8.1. Définition

Le syndrome d'hypersensibilité dénommé ainsi par Shear en 1988 a été redéfini cliniquement et nettement séparé des pseudolymphomes médicamenteux en 1996 (87). Aussi Roujeau a proposé l'acronyme DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), pour souligner l'existence d'atteintes multiviscérales, le rôle central de l'hyperéosinophilie et l'inadaptation du mot hypersensibilité qui au sens strict pourrait s'appliquer à toutes les réactions médicamenteuses idiosyncrasiques (88).

Dans cette conception le syndrome DRESS doit donc être compris comme une réaction médicamenteuse grave, définie par l'association : fièvre, éruption cutanée, polyadénopathie et symptômes systémiques (atteinte pulmonaire, hépatique, lymphatique) atteignant au moins 2 viscères. S'y associent une hyperéosinophilie supérieure à $1500/\text{ml}^3$ et/ou la présence de lymphocytes hyperbasophiles (90).

4.8.2. Etiologies

Les principaux médicaments inducteurs de DRESS sont :

- les anticonvulsivants comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital (avec un risque de réactions croisées entre eux) (80),
- les AINS dont les pyrazolés,
- les sulfamides antibactériens,
- l'allopurinol (6).

4.8.3. Physiologie

Le DRESS est dû à une réponse oligoclonale des lymphocytes T activés (6). D'après Pichler, elle répondrait à un mécanisme d'hypersensibilité de type IVc (69).

Les éosinophiles semblent jouer un rôle pathogène majeur dans ce tableau, en effet, les cytokines telles que IL-5 qui la prolifération et l'activation des éosinophiles sont impliquées.

L'existence fréquente d'un syndrome mononucléosique a fait rechercher le rôle d'une infection virale concomitante. Plusieurs équipes ont démontré la fréquence avec laquelle on observait une réactivation du virus herpès humain 6 (HHV6). Les données les plus récentes suggèrent que cette réactivation virale serait probablement secondaire à la stimulation des lymphocytes par l'allergie médicamenteuse. Il est en revanche probable que cette réactivation du HHV6 peut expliquer un certain nombre des symptômes plus tardifs (80).

4.8.4. Signes cliniques

Les symptômes apparaissent généralement lors de la 1^{ère} prise du traitement, 2 à 6 semaines après le début de son administration (89).

La fièvre varie de 38 à 40°C, accompagnée d'une pharyngite et d'adénopathies de grande taille (plus de 2 cm), fermes (90).

Peu de temps après survient une éruption cutanée, le plus souvent un érythème maculopapuleux avec une infiltration et une induration intérieure. Il existe parfois un œdème facial ainsi qu'une atteinte muqueuse (90).

Les anomalies viscérales les plus fréquentes sont les anomalies hépatiques, rénales et pulmonaires. L'atteinte hépatique est cytolytique avec augmentation parfois très élevée des transaminases. L'atteinte rénale est une néphropathie interstitielle par atteinte tubaire. Une atteinte pulmonaire peut s'observer pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire (87).

Les autres organes peuvent être concernés : le cœur (myocardite, endocardite), la thyroïde (thyroïdite auto-immune, hypothyroïdie), le système nerveux central (encéphalite, méningite) (80).

L'atteinte hématologique peut s'exprimer par une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie (600 à plus de 4000 cellules par mm³), une lymphocytose basophile mais également parfois une thrombopénie, une agranulocytose, voire une bicytopenie (90).

Histologiquement, il existe un infiltrat lymphocytaire périvasculaire atteignant parfois le derme superficiel avec un épidermotropisme (6).



Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS)
Service de dermatologie CHU Rouen.

4.8.5. Evolution

La résolution spontanée peut être très lente, parfois plusieurs semaines ou plusieurs mois. Dans les séries hospitalières, avec un probable biais de recrutement des formes les plus sévères, la mortalité peut atteindre 10% (80).

4.8.6. Traitement

Quand une atteinte systémique est présente le traitement est habituellement des corticoïdes per os (87).

Une corticothérapie générale à forte dose (0,5 à 1mg/kg/jour) a une efficacité spectaculaire sur les manifestations menaçantes du syndrome DRESS. L'éosinophilie régresse très rapidement ainsi que les manifestations pulmonaires et cutanées, néphropathies et hépatites semblant moins sensibles aux corticoïdes (80).

Les questions non réglées sur le rôle éventuel d'une réactivation du HHV6 dans la pérennisation des symptômes doivent rendre extrêmement prudent dans l'indication des corticoïdes qu'il faut réserver aux formes qui menacent le pronostic vital (80).

4.9. Photoallergies

4.9.1. Définitions

Les photodermatoses sont des dermatoses où il existe une sensibilité exagérée et anormale à la lumière solaire, appelée photosensibilité. Elles se distinguent des autres dermatoses par la topographie de l'éruption, exclusivement limitée ou nettement prédominante dans les régions découvertes, non protégées par les vêtements (54).

Cette photosensibilité est secondaire au mécanisme de photosensibilisation à l'origine de 2 types de réactions : phototoxique et photoallergique (54).

La réaction photoallergique ou photo-immunologique est une réaction dans laquelle l'énergie lumineuse est nécessaire pour produire un photo-antigène, qui induit par la suite une réponse immune. Elle nécessite une sensibilisation préalable et ne survient que chez certains sujets prédisposés (81).

4.9.2. Etiologies

De très nombreux médicaments sont à l'origine de photodermatoses médicamenteuses. Leur connaissance nécessite une actualisation constante, des nouveaux agents étant régulièrement impliqués et rapportés dans la littérature.

Médicaments usuels à l'origine d'une réaction photo-allergique :

- AINS (54),
- Médicaments à usage psychiatrique : phénothiazines, benzodiazépines,
- Médicaments anti-parkinsoniens : carbamazépine (54).

4.9.3. Physiopathologie

La photoallergie est l'induction d'une réaction de type eczéma de contact (réaction de type IV selon la classification de Gell et Coombs) lors de la prise per os d'un médicament associé à l'irradiation de la peau par des rayons ultraviolets (86).

Le déclenchement de la réaction est indépendant des doses de médicaments et de rayonnement (86).

Les hypothèses actuelles retiennent 2 mécanismes de formation du photo-antigène. Dans le 1^{er} mécanisme, l'absorption des radiations ultraviolettes par le médicament conduit à la formation de photoproduits stables. L'un des ces photoproduits sert d'haptène et peut se lier avec une protéine tissulaire ce qui le rend antigénique. Dans le 2^{ème} mécanisme, le médicament, après absorption lumineuse, passe dans un état instable. Lors de son retour à son état fondamental, de l'énergie est libérée facilitant sa conjugaison avec une protéine porteuse. Un antigène complet est ainsi formé, capable d'induire une réaction immunologique (54).

Lors de la phase de sensibilisation, les cellules présentatrices prennent en charge l'antigène médicamenteux et le présentent aux lymphocytes T. Lors de la phase de révélation, les cellules T spécifiques reconnaissent l'antigène médicamenteux entraînant une réaction inflammatoire localisée au site de l'irradiation solaire (54).

4.9.4. Signes cliniques

L'éruption est le plus souvent à type d'eczéma (érythème, œdème, vésicules, bulles, prurit). Des aspects à type de lupus érythémateux ont pu être décrits de forme chronique (54).

Dans la réaction photoallergique, l'éruption peut s'étendre aux zones couvertes, avec cependant une prédominance dans les zones photo-exposées (82).

4.9.5. Evolution

A l'arrêt du médicament responsable, l'évolution est prolongée avec régression progressive des lésions, en plusieurs semaines (53).

Pour certaines molécules, la symptomatologie peut être persistante. Il est classique de décrire 2 périodes :

- la réaction transitoire à la lumière, en cas de persistance de l'éruption photosensible, plusieurs mois mais moins de 1 an,

- et la dermatite actinique chronique, en cas de persistance de la photosensibilité plus d'1 an après la suppression du photo-allergène médicamenteux initial (53).

Cette dernière est rare mais correspond à la forme la plus sévère de photosensibilité nécessitant des traitements immunosuppresseurs lourds, ne permettant pas toujours de restaurer une tolérance solaire normale (53).

5. L'asthme et le bronchospasme médicamenteux

5.1. Définition

Il est difficile de donner une définition simple de l'asthme, tellement sont multiples ses manifestations. L'asthme, du grec *asthma* signifiant dyspnée, est défini cliniquement par des crises d'essoufflements sifflantes, paroxystiques et réversibles spontanément ou sous l'effet du traitement (58).

L'asthme touche environ 3 à 10% de la population mondiale : il est plus répandu dans les pays développés. Il peut être sévère pour 10 à 15% des asthmatiques qui sont fréquemment hospitalisés. La sévérité de l'asthme est liée, à court terme, au bronchospasme, à moyen terme, à l'inflammation bronchique et, à long terme, au remodelage anormal des voies aériennes (58).

L'asthme peut être mortel : en France, le nombre de décès est évalué à 2000 par an.

5.2. Etiologies

Il arrive que l'asthme fasse partie du tableau général caractéristique du choc anaphylactique ; à ce titre, la liste des médicaments asthmogènes ou responsables de bronchospasme est longue. Dans ce cas pourtant, l'asthme paraît relativement peu fréquent à moins que le médicament responsable ne soit administré sous forme d'aérosols (90).

Le bronchospasme médicamenteux survient presque toujours chez des asthmatiques connus, chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (89).

Dans d'autres circonstances, l'asthme médicamenteux peut relever d'une sensibilisation professionnelle : sulfamides, ampicilline, spiramycine peuvent notamment être en cause, soit dans l'industrie pharmaceutique, soit parmi les professions médicales. Le plus fréquent des asthmes médicamenteux est du à la prise d'acide acétylsalicylique (90).

5.3. Physiopathologie

Les cytokines de type Th2, représentées par les interleukines 4, 5, et 13, sont responsables de l'allergie dans l'asthme (58).

Il existe des similitudes entre asthme allergique (extrinsèque) et asthme non allergique (intrinsèque) comme le montrent les études de biopsies bronchiques dans lesquelles les éosinophiles, récepteurs pour les IgE, sont présents dans tous les types d'asthme (58).

5.4. Signes cliniques

On peut distinguer 2 formes :

- Le plus souvent : il se caractérise par une dyspnée d'installation progressive (quelques heures à quelques jours) due à une obstruction bronchique inflammatoire.
- Plus rarement : il commence comme une crise brutale et grave (installation en 1 à 3h) avec une obstruction bronchique par bronchospasme aigu voire suraigu (89).

Les signes cliniques de l'asthme aigu grave sont :

- Impossibilité de parler, de rester couché ;
- Hypersudation, utilisation des muscles respiratoires accessoires ;
- Fréquence respiratoire supérieure à 30/min
- Les sibilances ne sont pas corrélées à la sévérité, elles peuvent être absentes dans les formes gravissimes (silence auscultatoire), et réapparaître quand le patient va mieux ;
- Tachycardie supérieure à 120/min ; pouls paradoxal supérieur à 20.
- Débit d'Expiration Pulmonaire : grave si supérieur à 30-50% des valeurs normales.
- Cyanose, troubles de conscience, pauses respiratoires : urgence ! (89)

5.5. Traitement

Le traitement sera évoqué dans le paragraphe 1 du chapitre sur l'urgence allergique au cabinet dentaire.

**CINQUIEME PARTIE :
L'ALLERGIE AUX PRINCIPAUX MEDICAMENTS
UTILISES EN ODONTOLOGIE**

1. Les antibiotiques

1.2. Introduction

1.2.1. Généralités

1.2.1.1. Définitions

Un antibiotique (du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ») est une substance, d'origine biologique ou synthétique, dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose et qui a le pouvoir d'inhiber la croissance des bactéries ou de les détruire, en agissant sur une étape essentielle de leur métabolisme (94).

Cette molécule ne doit pas être toxique pour les cellules humaines ou animales : elle doit donc être dotée d'une toxicité dite « sélective ».

On distingue les antibiotiques bactériostatiques des antibiotiques bactéricides. Les premiers ne provoquent que le ralentissement ou l'arrêt de la croissance bactérienne, c'est à dire la bactériostase, les seconds entraînent la mort des bactéries, c'est la bactéricidie (94).

1.2.1.2. Classification

Il existe de nombreuses classifications des antibiotiques. Elles sont fondées sur la nature chimique (familles d'antibiotiques), le mode d'action, le spectre... (94)

1.2.1.3. Principaux antibiotiques utilisés en odontologie

En odontologie, seules quelques familles d'antibiotiques sont utilisées couramment. Ce sont :

- les bêtalactamines, en particulier les pénicillines ;
- les macrolides et apparentés ;
- les dérivés nitro-imidazolés ;
- les cyclines (26).

1.2.2. Règles d'utilisation des antibiotiques en odontologie

Un antibiotique doit assurer une concentration « efficace » au niveau du site infectieux pendant une période de temps adéquate.

Le choix d'une antibiothérapie dépend de cinq critères : bactério-pharmacologie, pharmacocinétique, terrain du patient, tolérance et écologie. Ces critères doivent être connus de tous les prescripteurs (1) (77).

1.2.2.1. Critères bactério-pharmacologiques

Situations pour lesquelles on peut être amené à prescrire un antibiotique :

- Lorsque l'on a déterminé le (ou les) germe(s) responsable(s) de l'infection ;
- En cas de présomption avec une forte probabilité de l'existence d'un ou de germe(s) responsable(s) de l'infection (situations cliniques spécifiques d'un germe précis) ;
- En prévention d'un risque potentiel d'extension ou de dissémination de l'infection lors d'un acte invasif déterminé (antibioprophylaxie) (1).

Durée de traitement

En pratique générale, certaines études ont validé des durées d'antibiothérapie en fonction de l'évolution de l'infection et du terrain du patient. Ce n'est pas le cas en odontologie et stomatologie.

Les critères de guérison d'une infection bactérienne sont parfois difficiles à établir (négativation des prélèvements, apyrexie, absence de rechute à l'arrêt du traitement).

La localisation de l'infection et l'état des défenses immunitaires peuvent modifier la réponse au traitement (1).

Paramètres de laboratoire permettant de mesurer la sensibilité des germes aux antibiotiques :

- Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : concentration la plus faible d'antibiotique capable d'inhiber toute la multiplication bactérienne après 18 heures de culture à 37°C.
- Concentration Minimale Bactéricide (CMB) : concentration la plus faible d'antibiotique capable de laisser un pourcentage de bactéries survivantes inférieur ou égal à 0,01% après 18 heures à 24 heures de culture à 37°C in vitro (1).

Dose

La dose à prescrire dans le cadre d'une antibiothérapie curative est celle qui doit entraîner une concentration d'antibiotique de 3 à 4 fois la CMI. Toute concentration supérieure n'a pas d'effet bénéfique et augmente le risque de toxicité. A l'inverse, les concentrations sub-thérapeutiques masquent l'infection en diminuant les signes cliniques sans effet bactéricide et sont à l'origine des récurrences (26).

Peut-on associer les antibiotiques ?

La monothérapie doit rester de règle. Les associations d'antibiotiques risquent d'augmenter les effets secondaires, d'aboutir à un échec par antagonisme d'action, d'augmenter le risque écologique et le coût.

De l'association de deux antibiotiques peut résulter :

- une synergie, par exemple bêtalactamines et aminosides, bêtalactamines et métronidazole ;
- une addition, par exemple bêtalactamines et fluoroquinolones ;
- un antagonisme.

Une association peut avoir plusieurs objectifs : rechercher un élargissement du spectre, rechercher une synergie, améliorer la bactéricidie, réduire le risque de mutants résistants (1).

1.2.2.2. Critères pharmacocinétiques

L'antibiotique doit être efficace au site de l'infection. Au niveau du foyer infectieux, la concentration tissulaire doit être au moins suffisante à l'élimination des germes identifiés ou suspectés. Les paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques doivent donc être connus (1).

Absorption

Pour l'obtention d'un effet systémique, l'utilisation de la voie orale nécessite une absorption du principe actif par les muqueuses digestives. Certains antibiotiques non résorbés au niveau du tube digestif doivent être utilisés par voie parentérale si une action systémique est souhaitée (1).

Diffusion et demi-vie d'élimination

La connaissance de la qualité de la diffusion tissulaire et cellulaire des antibiotiques doit guider le choix du prescripteur. Les critères de demi-vie d'élimination, de liaison aux protéines plasmatiques, de taux sérique et de volume apparent de distribution, sont pris en compte pour définir la posologie et le rythme d'administration (1).

Biotransformation et élimination

La majorité des antibiotiques est métabolisée en métabolites actifs ou inactifs avant d'être éliminée par voie biliaire, fécale ou urinaire (1).

1.2.2.3. Critères liés au terrain

Insuffisance rénale

La plupart des antibiotiques sont éliminés de façon prédominante ou exclusive par voie rénale. L'insuffisance rénale peut être responsable d'une accumulation du produit avec risques toxiques extra-rénaux ou rénaux. Les posologies doivent être adaptées à la fonction rénale, notamment pour les glycopeptides, les aminosides, l'amoxicilline et le métronidazole ; la tétracycline doit être évitée (1, 77).

Insuffisance hépatique

Il est important d'utiliser de préférence des produits peu ou non métabolisés. On se doit d'éviter les produits hépatotoxiques comme la clindamycine, et de diminuer ou éviter l'utilisation des antibiotiques fortement métabolisés et ayant une élimination biliaire importante comme les macrolides et le métronidazole (1, 77).

Allergie

L'allergie connue à un antibiotique contre-indique son administration (1).

Nouveau-nés et enfants

Une administration impose une adaptation en fonction du poids et une surveillance du traitement antibiotique liées à une pharmacologie particulière associée au développement de l'organisme, une immaturité enzymatique et des risques spécifiques de complications (1, 77).

Femmes enceintes et allaitantes

Si une prescription antibiotique est justifiée au cours de la grossesse, on prescrira d'abord l'amoxicilline, puis les macrolides, le métronidazole et enfin l'association amoxicilline - acide clavulanique, et ceci à tous les stades de la grossesse (1, 77).

Personnes âgées

La pharmacocinétique des antibiotiques diffère de celle du sujet jeune. Des recommandations spécifiques concernant la prescription plurimédicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans ont été proposées par un groupe de travail de l'ANDEM en 1994 ou figurent également dans certains Résumés Caractéristiques des Produits (1).

1.2.2.4. Critères de tolérance

A efficacité équivalente, il convient de choisir l'antibiotique le mieux toléré, d'où l'importance de connaître la tolérance des différentes familles d'antibiotiques ainsi que les interactions médicamenteuses pour prescrire une antibiothérapie à bon escient (1, 77).

1.2.2.5. Critères écologiques ou pression de sélection

Le spectre d'activité des antibiotiques

Un antibiotique est défini par son spectre, c'est-à-dire par les espèces bactériennes sur lesquelles il exerce une action bactéricide ou bactériostatique. Le spectre est d'autant plus large que le nombre d'espèces bactériennes sensibles à cet antibiotique est grand.

Chaque fois que cela est possible, il faut donner la priorité à l'utilisation d'un antibiotique à spectre étroit, et limiter l'utilisation des antibiotiques à spectre large, fortement inducteurs de résistances (1).

Les résistances aux antibiotiques

La résistance peut être :

- bactériologique : une souche devient résistante lorsqu'elle peut survivre au contact d'une concentration antibiotique habituellement efficace, ce qui ne signifie pas que l'antibiotique soit devenu inefficace.
- clinique : une résistance est liée dans certains cas à une impossibilité d'atteindre au niveau du foyer infectieux une concentration antibiotique suffisante alors que l'antibiotique est adapté. Un échec clinique est défini par une persistance des signes Cliniques (1).

Les antibiotiques à spectre large peuvent rompre l'équilibre en détruisant la flore de barrière, surtout aux niveaux cutané et digestif. Ceux-ci sont dangereux pour la flore intestinale, car ils favorisent la transmission des plasmides de résistance sélectionnés par pression de sélection, d'où le risque non négligeable de prolifération de bactéries multirésistantes à potentiel pathogène (1).

Il existe une forte corrélation entre la consommation d'antibiotiques et la fréquence de résistances à ces mêmes antibiotiques (1).

1.2.2.6. Principes de prescription d'un antibiotique

- Prescrire une antibiothérapie uniquement s'il existe une indication
- Ne pas substituer un antibiotique à une chirurgie appropriée (drainage)
- Choisir l'antibiotique de rapport bénéfice/risque le plus favorable
- Choisir l'antibiotique efficace avec un spectre le plus étroit possible
- Effectuer un prélèvement avec antibiogramme lorsque c'est possible et exploitable
- Prescrire une posologie adéquate (à dose et durée suffisantes)
- Choisir l'antibiotique avec le moins d'effets indésirables possibles
- Choisir le médicament le moins cher, à efficacité égale (1, 77, 84).

1.3. Les bêtalactamines

1.3.1. Généralités

Les bêtalactamines sont sans doute la classe d'antibiotiques la plus largement prescrite dans le monde, et également la plus souvent responsable de manifestations allergiques (89)

Les bêtalactamines possèdent toutes un noyau bêtalactame nitré à quatre sommets. Les bêtalactamines comprennent cinq sous classes : les pénicillines, les céphalosporines, les

carbapénèmes et les monobactames, ainsi que les inhibiteurs des bêtalactamases, qui n'ont pas d'activité antibactérienne intrinsèque (44).

Les bêtalactamines sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendant. L'action bactéricide dépend de la durée pendant laquelle les concentrations demeurent supérieures à la concentration minimale bactéricide (49).

Les bêtalactamines ont une action bactéricide sur les cocci G+ et G-, les anaérobies à G+, certains bacilles G- et spirochètes (79).

1.3.2. Epidémiologie

Tous âges confondus, 1 à 10% des sujets traités par des bêtalactamines rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une réaction allergique (69).

Aux Etats-Unis, le nombre de décès par chocs anaphylactiques aux pénicillines est proche de 500 par an, à une fréquence de 0.02% (90).

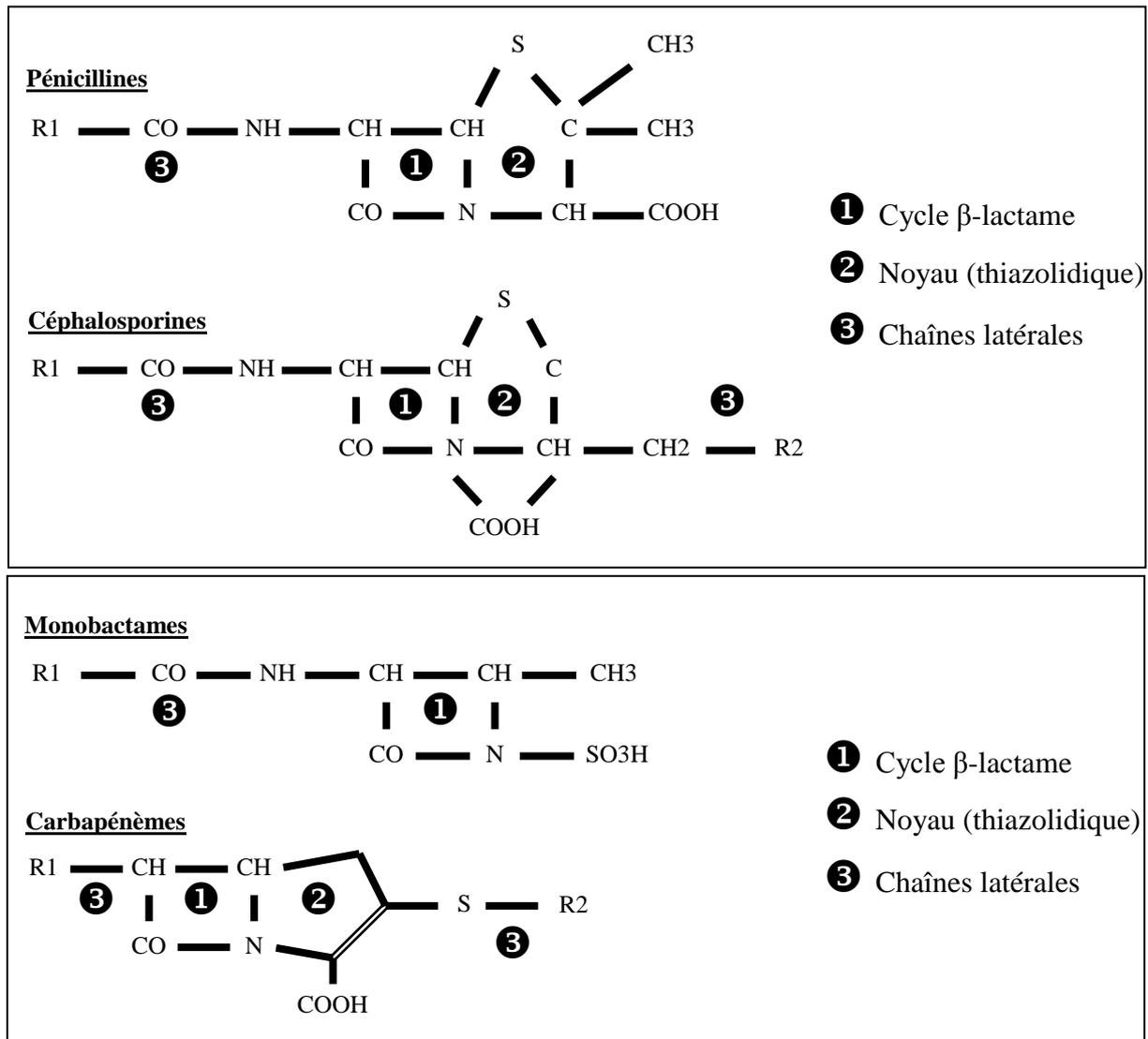
Les réactions aux bêtalactamines représentent ainsi 25 à 45% des réactions allergiques et pseudoallergiques aux médicaments, devançant nettement toutes les autres classes de médicaments d'usage courant (69).

1.3.3. Principales bêtalactamines prescrites en odontologie (79)

Molécules	Principes actifs	Nom commercial
Pénames	- ampicilline (aminopénicilline)	
Pénicilline du groupe 1 (pénicilline G et V)	⇒ Pivampicilline	Proampi®
Pénicilline du groupe 2 (oxaciline, orbénine)	⇒ Bacampicilline	Penglobe® Bacampicine®
Pénicilline du groupe 3 (leur spectre est élargi à certaines bactéries G-)	- amoxicilline	Agram® Clamoxyl® Amodex® Hiconcil®
Céphèmes Ce sont essentiellement les céphalosporines Leur utilisation est très exceptionnelle en odontologie		
Association avec les inhibiteurs des bêtalactamases	Amoxicilline - acide clavulanique	Augmentin® Ciblor®
	Sultamicilline (voie IV)	Unacim®
	Tricarcilline - acide clavulinaire (voie IV)	Claventin®
	Pipéracilline + tazobactam (voie IV)	Tazocilline®

1.3.4. Structure

Les bêtalactamines possèdent en commun un cycle bêtalactame, d'où leur dénomination. Ce cycle est associé à un noyau thiazolidique (pénicilline), ou à des noyaux ayant une structure proche de celle du noyau thiazolidique (céphalosporines et carbapénèmes), seuls les monobactames ne possèdent qu'un seul cycle bêtalactame. De plus une ou plusieurs chaînes latérales sont rattachées au cycle bêtalactame seul (pénicillines et monobactames) ou au cycle bêtalactame et au noyau de type thiazolidique (céphalosporines et carbapénèmes) (71).



Structure des bêtalactamines (71)

1.3.5. Mécanisme d'action

Tous les antibiotiques de type bêtalactame inhibent la croissance bactérienne en interférant avec une étape spécifique de la synthèse de la paroi bactérienne (93).

La paroi bactérienne est une coque rigide qui entoure complètement la membrane cytoplasmique. Elle maintient la forme de la cellule et empêche la lyse cellulaire qui surviendrait en raison de la forte pression osmotique s'exerçant à l'intérieur de la cellule par

rapport à son environnement extérieur. La paroi bactérienne est un polymère complexe entrecroisé, le peptidoglycane, fait de polysaccharides et de polypeptides.

Les antibiotiques de type bêtalactame sont des analogues structuraux du substrat naturel dipeptide qui termine les chaînes polypeptides des précurseurs du peptidoglycane. Après avoir pénétré dans l'espace périplasmique, les bêtalactames se lient aux différentes protéines fixées sur la membrane cytoplasmique (protéines liant la pénicilline ou PLP) en particulier sur les transpeptidases. Après que l'antibiotique bêtalactame se soit fixé à la PLP, la réaction de transpeptidation est inhibée, la synthèse du peptidoglycane bloquée et la cellule meurt (44, 49).

Les pénicillines et les céphalosporines ne sont bactéricides que si les bactéries sont en phase de croissance active et en cours de synthèse de leur paroi (44).

1.3.6. Déterminants antigéniques

Les déterminants antigéniques proviennent de la dégradation ou du métabolisme des bêtalactamines.

Après ouverture du cycle bêtalactame, les bêtalactamines se conjuguent à des protéines, donnant naissance à des déterminants qualifiés de majeurs (benzylpéniciloïl ou céphalosporoïl), qui représentent plus de 90% des métabolites des bêtalactamines. L'ouverture du noyau thiazolidique (pénicilline) ou des noyaux équivalents (céphalosporines et carbapénèmes) permet la formation de déterminants mineurs (pénicillamine, acides penaldique, pénicillénique) (71).

Pendant longtemps, on a pensé que l'allergénicité des bêtalactamines était essentiellement liée à leur cycle commun bêtalactame, mais des études ont permis de montrer qu'il existait plusieurs types de déterminants antigéniques :

- ceux exprimés, pour l'essentiel, sur le noyau thiazolidique ou les noyaux équivalents,
- ceux exprimés sur le noyau de type thiazolidique et le début des chaînes latérales,
- ceux exprimés de façon sélective sur les chaînes latérales (71).

1.3.7. Manifestations cliniques de l'allergie aux bêtalactamines

Les bêtalactamines sont capables d'induire tous les types de réactions immunologiques de Gell et Coombs (34).

La majorité des réactions présumées allergiques aux bêtalactamines sont des réactions cutanées, les plus fréquemment rapportées étant les rashes maculopapuleux, dans 2 à 9,5% des traitements, notamment par l'ampicilline ou l'amoxicilline. Les RMP représentent ainsi près de 75% des réactions présumées allergiques aux bêtalactamines (68).

Viennent ensuite évoquant une hypersensibilité immédiate de type I, avec principalement des urticaires et des œdèmes de Quincke, les réactions anaphylactiques généralisées sévères sont beaucoup plus rares, et les chocs anaphylactiques mortels exceptionnels (68).

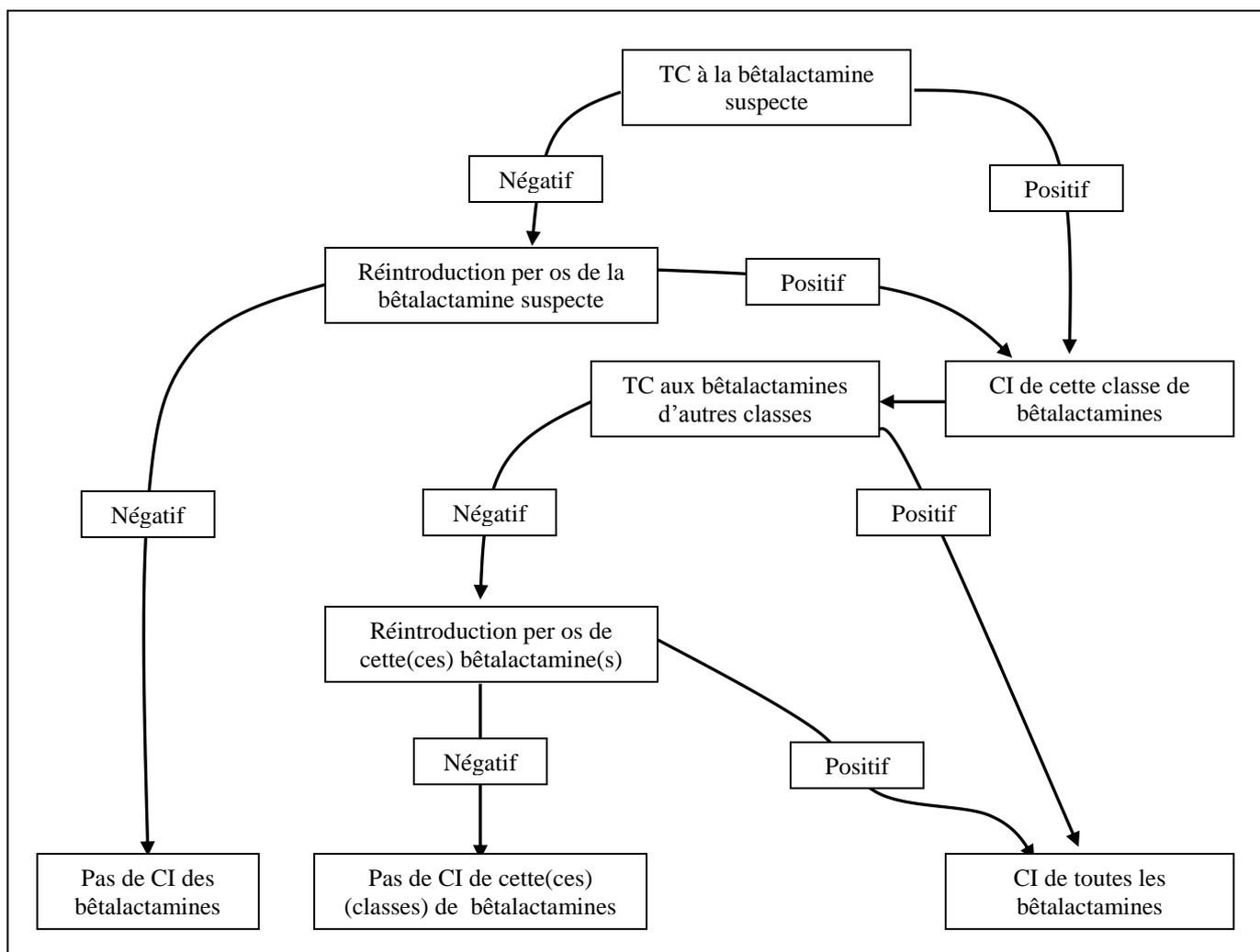
Les autres types de réactions (cytopénies sanguines, pustulose exanthématique aiguë généralisée, autres toxidermies potentiellement sévères) sont plus rarement rapportés, à l'exception de la maladie sérique qui survient surtout chez les jeunes enfants (68).

Type de réaction	Symptômes	Fréquence / nombre de traitements
Type I (immédiate)	Urticaire, Quincke Chocs anaphylactiques Chocs mortels	0,5 à 4% 0,01 à 0.2% 0,5 à 2 pour 100 000
Type II	Anémies, thrombopénies	Exceptionnel
Type III	Maladie sérique	Rare (sauf céphalosporines de 1 ^{ère} génération)
Type IV	Eczema	Rare
Difficilement classable	Rush maculopapuleux (ampicilline) Toxidermies sévères Urticaires chroniques	5 à 9% exceptionnel exceptionnel

Types de réactions allergiques aux bêtalactamines (68)

1.3.8. Diagnostic

Après l'interrogatoire, le diagnostic repose essentiellement sur les TC, et éventuellement sur des tests de réintroduction, la valeur prédictive des tests in vitro étant faible. La démarche diagnostique est représentée de façon schématique sur la figure suivante :



Démarche diagnostique de l'allergie aux bêtalactamines (69)

Les TC à lecture directe sont effectués sous forme de pricks et d'IDR, selon un protocole bien standardisé, avec les déterminants majeurs (PPL : Penicilloïl-polylysine) et mineurs (MDM : minor determinant mixture) de la pénicilline, et avec les formes solubles des diverses classes de bêtalactamines. Depuis peu, la PPL et la MDM ne sont plus disponibles, et les TC ne peuvent donc plus être effectués qu'avec des bêtalactamines solubles. Il ne s'agit probablement pas d'un problème majeur, puisque les TC aux bêtalactamines solubles paraissent plus sensible que les TC à la PPL et aux MDM (69).

La valeur diagnostique et prédictive des TC à lecture immédiate est bonne. Selon la littérature, ces tests permettent d'identifier 85 à 95% des individus ayant une hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines (69).

Selon Pontvert (2006) 86,3% des enfants ayant une hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines ont été identifiés par les TC, et seulement 13,7% par les tests de réintroduction.

Chez les patients rapportant des réactions à type de SSJ, DRESS et PEAG, les tests cutanés à lecture non immédiate peuvent aussi être effectués. Toutefois, dans le cas du SSJ et du DRESS, la négativité des tests n'exclut pas le diagnostic d'hypersensibilité aux bêtalactamines. Les tests de réintroduction sont formellement contre-indiqués, compte tenu du risque de récurrence grave, et les bêtalactamines suspectes et de structure proche sont définitivement contre-indiquées (74).

1.3.9. Réactions croisées

Les céphalosporines qui possèdent dans leur structure un noyau bêta lactame sont également cause de réaction allergique. Chez les patients ayant une allergie à la pénicilline, l'administration de céphalosporine doit être considérée comme à risque et contre-indiquée (90).

1.4. Les macrolides

1.4.1. Généralités

Les macrolides regroupent un certain nombre d'antibiotiques dont l'arrivée sur le marché s'est succédée de 1971 à 1994, en passant principalement par la Rovamycine, la Josacine, l'érythromycine et l'azithromycine en 1994 (18).

Les macrolides sont caractérisés par leur structure de base, comprenant un cycle lactonique portant des chaînes osidiques (12).

L'érythromycine et les macrolides à 16 chaînons sont des produits naturels issus de la synthèse bactérienne de différentes souches de Streptomyces. Les autres macrolides sont des dérivés d'hémisynthèse de l'érythromycine (12).

Les macrolides sont largement utilisés notamment dans le traitement des infections à germes atypiques.

Les macrolides sont actifs sur les cocci G+ et G-, les bacilles à G+, les chlamydia, mycoplasmes, spirochètes, légionelles, et sur toxoplasma gondii (12).

1.4.2. Incidence des réactions

L'allergie aux macrolides est extrêmement rare : 0,4 à 2,5% des traitements (71).

1.4.3. Principaux macrolides prescrits en odontologie (79)

Molécules	Principes actifs	Nom commercial
Macrolides en C14	Erythromycine	Abboticine®
		Ery®500
		Erythromycine GNR
		Propiocrine®
	Roxithromycine	Rulid®
		Claramid®
	Clarithromycine	Naxy®
Zeclar®		
Dirithromycine		
Macrolides en C15	Azithromycine	Zithromax®
Macrolides en C16	Spiramycine (en association avec le métronidazole)	Rovamycine®
		Birodogyl®
		Rodogyl®
	Josamycine	Josacine®
Midécamycine	Mosil®	

1.4.4. Structure

La structure chimique des macrolides est constituée d'un macrocycle lactonique à 14, 15 ou 16 atomes, sur lequel viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé. Leur classification est établie en fonction du nombre d'atome de carbones (90).

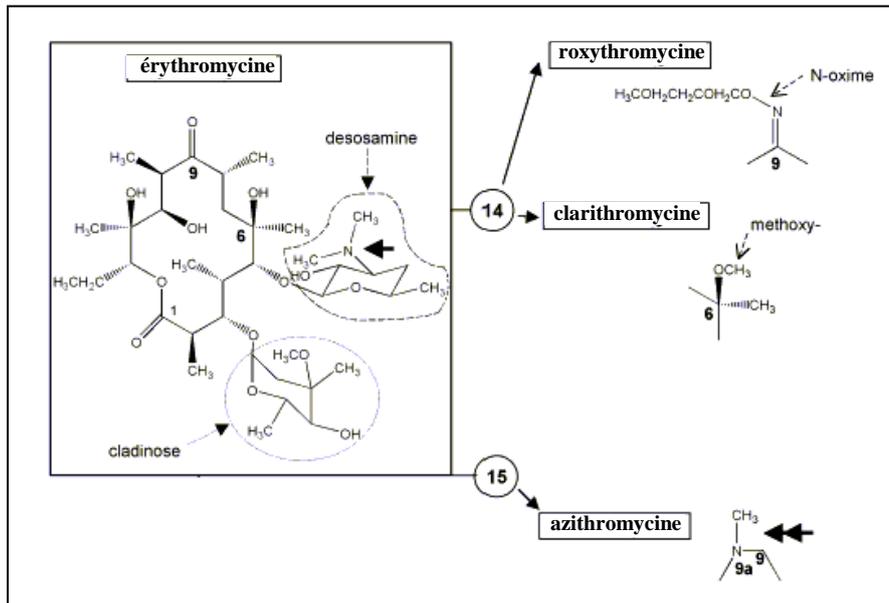
1.4.4.1. Macrolides en 14 et 15 atomes de carbone

Leur chef de file est l'érythromycine

Ils présentent un sucre aminé attaché en position 5 du macrocycle, appelé désosamine et un sucre neutre attaché en position 3, appelé cladinose.

L'érythromycine possède une fonction cétone en position 9 du macrocycle, qui lui confère une instabilité en milieu acide.

Les autres molécules de la famille, à l'exception de la clarithromycine, ne possèdent plus cette fonction (12).

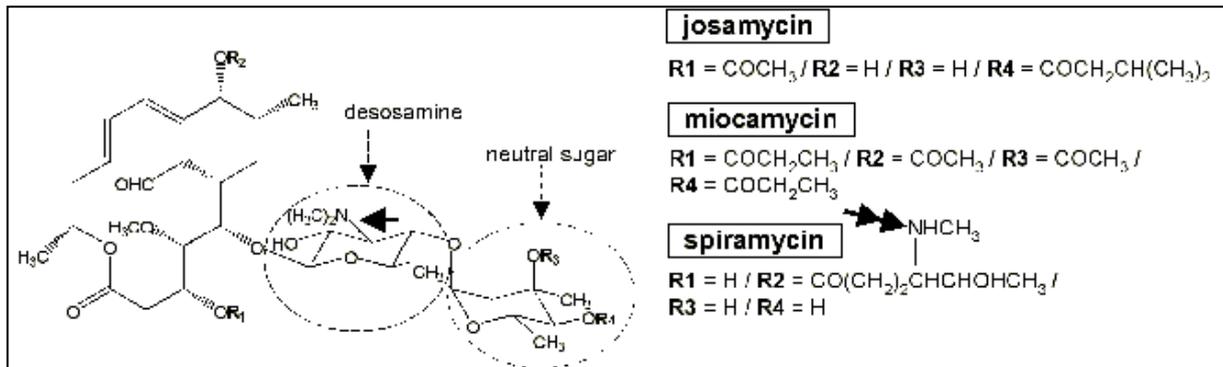


Formule chimique des macrolides en C14 et C15 (12)

1.4.4.2. Macrolides en 16 atomes de carbone

Leur chef de file est la spiramycine.

Ils présentent un sucre aminé attaché en position 5 du macrocycle (désosamine). Le sucre correspondant au cladinose n'est pas attaché directement au macrocycle mais est lié à la désosamine (12).



Formule chimique des macrolides en C16

1.4.5. Mécanisme d'action

Les macrolides agissent au niveau de la synthèse protéique des germes cibles. Ils empêchent l'élongation de la chaîne peptidique en se fixant à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Cela entraîne la dissociation du complexe ARN transfert - ARN ribosomal, bloquant ainsi la réunion du dernier stade de la synthèse.

Ce sont donc des bactériostatiques par inhibition de la synthèse des protéines (78).

1.4.6. Manifestations cliniques

Il s'agit pour l'essentiel de réactions cutanées : prurit isolé, urticaire et/ou œdème de Quincke, rash maculopapuleux, érythème pigmenté fixe, eczéma, vascularite.

Les autres types de réactions étant rares (asthme, fièvre isolée) ou exceptionnels (réactions anaphylactiques sévères) (71).

Chez l'enfant, l'allergie aux macrolides est exceptionnelle. Des auteurs rapportent l'observation d'une enfant atopique âgée de deux ans, qui avait présenté une crise d'urticaire après prise d'érythromycine. La josamycine, choisie comme alternative lors d'un test de provocation oral, a été également responsable d'urticaire, posant le problème d'une allergie croisée, situation exceptionnelle dans la littérature (63).

1.4.7. Diagnostic

La confirmation de l'allergie aux macrolides par des tests cutanés ou biologiques est extrêmement difficile à obtenir (90).

Lorsqu'ils ont été effectués les TC à lecture immédiate n'ont été qu'exceptionnellement positifs chez des patients rapportant des manifestations à type d'urticaire ou œdème de Quincke. Chez ces patients, le diagnostic repose donc essentiellement sur les tests de réintroduction (90).

Par contre, les TC à lecture retardée (patch tests) semblent avoir une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans les eczémas de contact, notamment à la spiramycine (71).

La recherche d'IgE spécifique est généralement négative (90).

1.4.8. Réactions croisées

L'allergie croisée entre différents macrolides est l'exception, ce qui peut permettre de limiter l'éviction à une seule molécule (90).

1.5. Les macrolides apparentés

1.5.1. Principaux macrolides apparentés utilisés en odontologie (79)

Molécules	Principes actifs	Nom commercial
Synergistines	Pristinamycine	Pyostacine®
Lincosamides	Lincomycine	Lincocine®
	Clindamycine	Dalacine®

1.5.2. Synergistines

1.5.2.1. Généralités

Nous retiendrons essentiellement la pristinamycine qui est bactériostatique à large spectre (14).

Cet antibiotique ancien (1972) a retrouvé un grand intérêt à partir de la conférence de Consensus sur la prophylaxie de l'endocardite infectieuse où il a été considéré par les experts comme le produit le plus satisfaisant pour l'antibioprophylaxie par voie orale en cas d'allergie aux bêtalactamines (78).

1.5.2.2. Mécanisme d'action

Les synergistines agissent sur la sous unité 50S du ribosome bactérien en bloquant en deux étapes différentes la synthèse de la chaîne peptidique (93).

1.5.2.3. L'allergie à la pristinamycine

Dans la littérature, peu de cas d'hypersensibilité allergique ou non ont incriminé la pristinamycine.

Les cas d'hypersensibilité sont rares, et principalement imputés au gluten présent dans le comprimé. Ils sont essentiellement représentés par des réactions d'hypersensibilités retardées à type de pustulose exanthématique généralisée (PEAG) ou d'une éruption (14,19, 56).

La responsabilité de la pristinamycine dans la survenue de réactions anaphylactique est encore plus rare (19).

Concernant le diagnostic, dans le cas des hypersensibilités retardées, les patch-tests sont majoritairement positifs selon l'étude de Michel et al. Dans une autre étude concernant les hypersensibilités immédiate, Boniface et al. suggèrent que les TC à lecture immédiate de cet antibiotique ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité (69).

1.5.3. Lincosamides

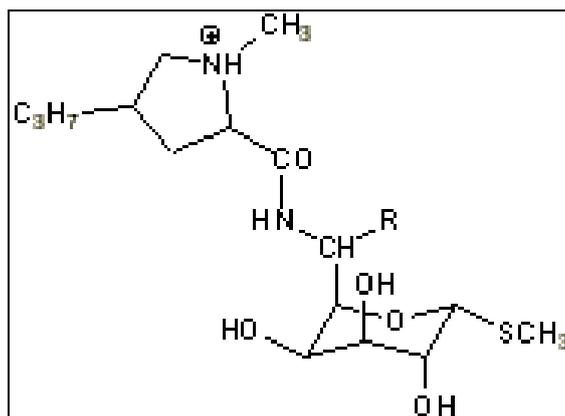
1.5.3.1. Généralités

Ce groupe d'antibiotiques comprend la lincomycine (Lincocine®) et son dérivé hemisynthétique chloré : la clindamycine (Dalacine®) qui tend à la supplanter

Ils possèdent un spectre d'action plus large que les macrolides (78).

1.5.3.2. Structure

Les lincosamides, représentés à l'heure actuelle par la lincomycine et son dérivé 7-chloro-7-déoxy, la clindamycine, sont constitués d'un acide hygrique alkylé en position 4 et substitué via une fonction amide par un groupement 6-amino-thio-octopyrannoside.



Formule chimique de la clindamycine (93)

1.5.3.3. Mécanisme d'action

Les lincosamides sont des inhibiteurs de la synthèse protéique qui se lient à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens et inhibent l'étape de transpeptidation des chaînes en croissance.

En raison de leur site de fixation commun sur les ribosomes, les lincosamides sont des antagonistes des macrolides et des phénicolés (93).

1.5.3.4. L'allergie aux lincosamides

Les réactions d'hypersensibilité cutanée sont rares avec la lincomycine, elles sont plus fréquentes avec la clindamycine où elles surviennent dans 10% des cas.

L'érythème polymorphe et l'anaphylaxie sont tout à fait exceptionnels (25).

1.6. Les dérivés nitro-imidazolés

1.6.1. Généralités

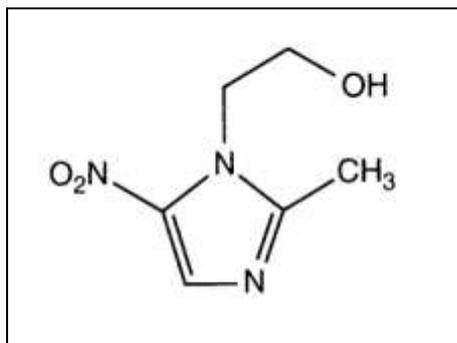
Le métronidazole fait partie de la famille des nitro-5-imidazolés. Il est commercialisé sous le nom de Flagyl® et de Rodogyl® lorsqu'il est associé à la spiramycine (78).

Le métronidazole est un antiparasitaire mais c'est aussi un antibactérien agissant en tant qu'inhibiteur des acides nucléiques. Son spectre d'activité est essentiellement les anaérobies. Il s'est avéré en cela un excellent antibiotique complémentaire des pénicillines et des macrolides. Sa présence dans le fluide gingival est voisine de son taux sérique (79).

Pour de nombreux auteurs, le métronidazole utilisé en association avec une autre molécule est beaucoup plus actif, c'est le cas avec l'amoxicilline. De même dans les affections parodontales, l'association avec la spiramycine est synergique sur la plupart des bactéries (61).

1.6.2. Structure

Par rapport aux dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, c'est l'addition d'un substituant nitro (NH₂) en position 5 qui confère à ces molécules l'activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies (3).



Structure chimique du métronidazole (3)

1.6.3. Mécanisme d'action

Ils agissent en inhibant la synthèse des acides nucléiques entraînant la mort rapide de la bactérie. Les nitro-5-imidazolés sont bactéricides (93).

Après pénétration dans la bactérie par simple diffusion, l'antibiotique est activé par réduction de son groupement nitro. La réduction du NO₂ du nitro-imidazole s'opère préférentiellement à celle des coenzymes bactériens (NAD⁺ et NADP⁺), conduisant à une diminution du stock des enzymes réduits importants pour le métabolisme de la bactérie. Par ailleurs, certains des radicaux libres et produits intermédiaires sont très réactifs et dès lors susceptibles de causer directement des dommages à l'ADN (41).

1.6.4. Incidence des réactions

Les réactions d'hypersensibilité au métronidazole sont peu fréquemment décrites (3).

Cependant, de telles réactions sont en augmentation à cause de leur utilisation grandissante (41).

1.6.5. Manifestations cliniques de l'allergie

La majorité des cas de réactions d'hypersensibilité au métronidazole sont des réactions d'hypersensibilités retardées à type d'exanthèmes cutanés (41).

Certaines études mentionnent des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et de pustulose exanthématique aiguë (3) d'autres relatent des cas d'érythèmes pigmentés fixes (41).

Une étude de Asensio et al. reporte un cas d'anaphylaxie associant œdème de Quincke et prurit qui suggère une possibilité de mécanisme IgE médié (83).

1.6.6. Réactions croisées

En tenant compte des hautes similarités structurales entre le métronidazole et ses dérivés, la possibilité de réactions croisées semble très élevée (3).

1.7. Les cyclines

1.7.1. Généralités

Les cyclines sont apparues sur le marché vers 1954 et sont la première forme d'antibiotique pouvant être utilisée par voie orale (78).

Cette famille comprend les cyclines d'extraction, les plus anciennes (oxytétracycline, tétracycline) et des cyclines semi-synthétiques auxquelles appartiennent la doxycycline avec la lymécycline, la métacycline, et la minocycline (20).

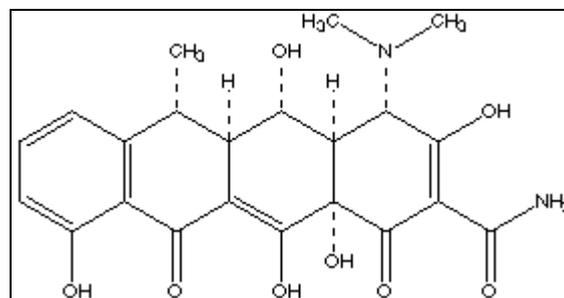
Après avoir été très utilisées dans nos spécialités, elles ne sont pratiquement plus prescrites, en dehors de la doxycycline, utilisée en Parodontologie dans le traitement des parodontites juvéniles localisées (78).

La doxycycline est l' α -6-désoxy-5-oxytétracycline, c'est un isomère structural de la tétracycline. Elle est commercialisée sous le nom de Vibramycine®, Doxy50® et Doxy100® (79).

Cette molécule provoque une hypoplasie de l'émail et des colorations dentaires chez l'enfant et le fœtus (79).

1.7.2. Structure

La doxycycline se compose d'un squelette central, une structure tétracyclique. C'est un octahydronaphtacène polysubstitué (13).



Structure chimique de la doxycycline (13)

1.7.3. Mécanisme d'action

Aux doses utilisées, la doxycycline est bactériostatique sur la plupart des organismes.

Elle a une activité intracellulaire. L'absence de groupe alcool en 6 la rend plus lipophile. Elle a une pénétration biphasique, avec d'abord une adsorption aux membranes plasmiques, puis un transport actif. Elle se lie à la sous-unité 30S du ribosome 70S bactérien et empêche la formation du complexe ribosome-ARN-m-aminocyl-ARN-t. La traduction de l'ARN messager est modifiée et la synthèse protéique bactérienne est diminuée (20).

1.7.4. L'allergie à la doxycycline

Des réactions cutanées de mécanisme immunologique immédiat et retardé ont été rarement rapportées : angioedème, érythème polymorphe, exanthème maculopapuleux, urticaire, vascularite (20).

Le risque de lupus induit et de maladie sérique est moindre avec la doxycycline qu'avec les autres cyclines (20).

Des accidents graves et exceptionnels ont été observés : pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique (20).

Des cas d'érythème pigmenté fixe ont permis d'observer une sensibilité croisée avec la minocycline (20).

2. Les antalgiques

2.1. La prescription des antalgiques en odontologie

Le soulagement de la douleur physique, qu'elle soit secondaire à une intervention ou symptôme d'un état pathologique, est devenu une priorité thérapeutique (84).

Les antalgiques sont des médicaments symptomatiques qui agissent spécifiquement sur la douleur (84).

La classification ancienne divisait ces molécules très diverses en antalgiques périphériques et centraux, mais sans réalité pharmacologique. Elle est aujourd'hui suppléée par une classification entre antalgiques morphiniques et non morphiniques (29).

La prescription d'un antalgique nécessite d'écouter la plainte du patient, d'analyser les principales composantes de cette douleur et de s'impliquer dans la prise en charge de cette douleur et son traitement. Dans ce sens, 4 critères doivent être pris en compte par le praticien : le type de douleur, le terrain, les interférences médicamenteuses et l'intensité de la douleur (29).

2.1.1. Type de douleur

Les plus fréquentes sont les douleurs par excès de stimulation nociceptive qui répondent bien avec les antalgiques non morphiniques seuls ou associés à des morphiniques mineurs (29).

2.1.2. Terrain

Certaines pathologies contre-indiquent l'utilisation de principes actifs qui constituent les antalgiques :

- troubles de l'hémostase (aspirine)
- ulcération digestive (aspirine et AINS)
- hépatite évolutive (paracétamol)
- insuffisance respiratoire (morphiniques)
- traumatismes crâniens (morphiniques)

En ce qui concerne les allergies, les réactions sont le plus souvent observées avec l'aspirine, la noramidopyrine, les AINS et la floctafénine (29).

2.1.3. Interférences médicamenteuses

Les interférences possibles sont limitées. Citons cependant quelques associations à éviter :

- les traitements anticoagulants et les sulfamides hypoglycémiantes avec les AINS et l'aspirine ;
- les IMAO non sélectifs avec les antalgiques morphiniques (29).

2.1.4. Intensité de la douleur

La prescription des antalgiques est liée à l'intensité de la douleur divisée par l'OMS en 5 niveaux : 1, 2a, 2b, 3a et 3b.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire (54).

Il a l'avantage d'avoir peu de contre-indications, de pouvoir être prescrit à tout âge et d'être dénué d'effets indésirables sérieux lorsqu'il est utilisé à la posologie recommandée (55).

2.2.1.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action complet du paracétamol reste inconnu, un siècle après sa découverte.

Cependant, il a été démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central. Le paracétamol agirait en inhibant au niveau central la production de prostaglandines, impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H₂synthase. Il n'aurait pas d'action directe sur la COX-1 et la COX-2 cible de la majorité des AINS mais sur une autre enzyme, la COX-3 (24).

D'autres mécanismes d'action ont été évoqués pour expliquer l'activité analgésique et antipyrétique du paracétamol. Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté depuis quelque temps. Le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur.

Par ailleurs, le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de Béta-endorphines (24).

2.2.1.3. L'hypersensibilité au paracétamol

Malgré une consommation largement répandue, les réactions d'hypersensibilité au paracétamol demeurent rares et très peu d'études sur ce sujet ont été publiées.

Les réactions allergiques au paracétamol sont le plus souvent de chronologie immédiate, mais quelques réactions retardées ont été rapportées. Les réactions cutanées sont de loin les plus fréquentes, le plus souvent, il s'agit d'urticaires et/ou d'angiologies, mais ont été également rapportées des éruptions maculopapuleuses, des érythèmes plus ou moins bien identifiés, et de rares cas de toxidermies, potentiellement sévères, à type de pustulose exanthématique aiguë généralisée. De rares réactions de type anaphylactique ont été rapportées (24).

Chez les patients rapportant des réactions présumées allergiques au paracétamol, il est rare que l'histoire clinique soit hautement suggestive, sauf lorsqu'il s'agit de réactions anaphylactiques graves. En effet, les TC à lecture immédiate (PT et IDR) et les tests in vitro n'ont pas fait la preuve de leur sensibilité et de leur spécificité, non plus que leurs valeurs diagnostique et prédictive. Ainsi, dans la majorité des cas, un test de provocation est indispensable (24).

Les réactions au paracétamol s'inscrivent le plus souvent dans le cadre plus large d'une intolérance au AINS. Cependant, des réactions isolées au paracétamol, avec tolérance de l'aspirine et des autres AINS, ont été décrites (24).

2.2.2. Les antalgiques « purs »

Ils ne présentent aucune action antipyrétique ou anti-inflammatoire (29).

2.2.2.1. Les fénines

2.2.2.1.1. Généralités

Les fénines, sont représentées par la floctafénine (Idarac®), seule à subsister depuis les retraits successifs, pour mauvaise tolérance, de l'antrafénine (Stakane) et de la glafénine (Glifanan®) (5).

2.2.2.1.2. Propriétés pharmacologiques

Cet antalgique non opiacé est utilisé pour traiter les douleurs légères ou modérées (91).

2.2.2.1.3. Mécanismes d'action

L'effet antalgique est obtenu par inhibition de l'action de la bradykinine, de la sérotonine, de la prostaglandine E2, de l'histamine et de l'acétylcholine. La floctactafénine exerce une action inhibitrice au niveau de la prostaglandine synthétase (91).

2.2.2.1.4. L'allergie à la floctafénine

Les fénines provoquent rarement des réactions allergiques et peu d'études portent sur le sujet.

Le dictionnaire Vidal décrit des réactions rares mais graves (urticaire ou oedème de la face pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, difficultés respiratoires) (91).

Souvent, elles ont été précédées par la survenue, lors de la prise antérieure, de symptômes allergiques mineurs : fourmillements au niveau des paumes des mains ou plante des pieds, rougeur brusque du visage et du décolleté, éruption cutanée, picotement laryngé, sensation de malaise (29).

Ces antécédents d'intolérance à la floctafénine ou, en raison d'une possible sensibilité croisée à des substances proches (glafénine, antrafénine), doivent être recherchés systématiquement par l'interrogatoire avant toute nouvelle prescription (29).

Ils contre-indiquent la poursuite ou la reprise de la thérapeutique par la floctafénine (29).

2.2.2.2. Le néfopam

2.2.2.2.1. Généralités

Le néfopam est un antalgique utilisé pour le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère, essentiellement en milieu hospitalier. Il est commercialisé sous le nom Acupan® (29).

Il possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus. Il a une action proche des antidépresseurs (29).

Le néfopam (Acupan®), possède une structure apparentée à un antihistaminique H1, la diphényhydramine, expliquant ses effets latéraux anticholinergiques (29).

2.2.2.2.2. Mécanisme d'action

Il reste à déterminer: le néfopam ne possède qu'une faible activité sur la synthèse des prostaglandines et ne semble pas se lier aux récepteurs des opiacés.

Des travaux expérimentaux sont en faveur d'une action centrale prédominante par inhibition de recaptage de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau des synaptosomes (29).

Le rapport entre cette l'activité antidépressive et l'activité analgésique reste à établir (89).

A doses équipotentes, le néfopam est 10 fois plus actif que l'aspirine, 3 fois moins actif que la morphine (91).

2.2.2.2.3. L'allergie au néfopam

En ce qui concerne le néfopam, aucune réaction allergique ou même pseudoallergique n'a été rapportée par le dictionnaire Vidal.

2.2.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Leur chef de file est l'aspirine. L'expression de leur activité antalgique requiert une posologie moindre que celle de leur action antiphlogistique (diminution de l'œdème). Il s'ensuit que certains AINS sont proposés à doses unitaires réduites comme analgésiques et/ou antipyrétiques. C'est le cas des salicylés, du fénoprofène, de l'ibuprofène, du kétoprofène (5).

2.2.3.1. Généralités

2.2.3.1.1. Les dérivés salicylés et apparentés

Les salicylates sont représentés par les dérivés salicylés comme l'acide acétylsalicylique (aspirine), et les apparentés comme le diflunisal.

2.2.3.1.2. Les autres AINS à dose antalgiques

Ils sont représentés par l'ibuprofène (ex : Advil®), le fénoprofène (Nalgésic®), le kétoprofène (Toprec®) et l'acide méfénamique (Ponstyl®) (29).

2.2.3.2. Propriétés pharmacologiques

Les AINS possèdent les propriétés pharmacologiques suivantes : analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire.

Analgésique

Ils possèdent une activité antalgique quand ils sont utilisés à demi-dose anti-inflammatoire (29).

Les AINS sont antalgiques par leur action périphérique au sein du site inflammatoire.

L'action antalgique des AINS est importante quand les douleurs sont dues à un excès de nociception où les PG jouent un rôle pathogène.

Antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, en inhibant la synthèse de PGE2 (induite par des cytokines, notamment l'interleukine-1), dans l'aire préoptique de l'hypothalamus (centre de la thermorégulation) (5).

Anti-inflammatoire

Les AINS inhibent la composante vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë, responsable de la classique tétrade: oedème, douleur, rougeur, chaleur. Leur action est rapide et purement suspensive.

Les AINS ont aussi une action sur les polynucléaires neutrophiles (PNN): inhibition de l'adhérence, du chimiotactisme, de l'agrégation cellulaire, de la phagocytose et de la libération d'anions superoxydes et de radicaux libres (5).

Antiagrégant plaquettaire

Tous les AINS anti-COX-1 interfèrent avec les fonctions plaquettaires. Les anti-COX-2 sélectifs n'interfèrent pas.

C'est l'aspirine qui allonge le plus nettement le temps de saignement. L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire, ce qui inhibe la formation de TXA2 (puissant agent aggrégant et vasoconstricteur). L'effet anti-aggrégant de l'aspirine ne réclame que de faibles doses (100 à 250 mg/j) et persiste une semaine après l'arrêt du traitement (suivi sur le temps de saignement) (5).

2.2.3.3. Mécanisme d'action

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases 1 et 2 et donc la formation des prostaglandines (PGE2, PGs...), de la prostacycline (PGI2), du thromboxane A2 et de diverses protéases.

Les salicylates sont différents des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) car ils inhibent de façon irréversible les enzymes cyclo-oxygénases (85).

2.2.3.4. L'hypersensibilité non allergique aux AINS

Les réactions présumées allergiques aux AINS sont relativement rares, notamment chez l'enfant. En effet, la majorité des réactions résulte d'une hypersensibilité (non spécifique) liée à une « intolérance » pharmacologique (73).

Seuls 13 à 50% des patients rapportant des réactions présumées allergiques aux antalgiques, antipyrétiques et AINS seraient réellement intolérants à ces médicaments. Les principaux facteurs de risque d'intolérance aux antalgiques, antipyrétiques et AINS sont une atopie personnelle et l'âge (73).

De nombreuses études montrent un nombre important d'intolérance pharmacologique, non seulement pour les AINS fortement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) (25-100%), mais aussi, chez 2 à 50% des patients, avec des AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 (paracétamol), lors d'expositions à de fortes doses de ces médicaments (73).

Le mécanisme d'hypersensibilité non allergique aux AINS consisterait en un blocage de la production des prostaglandines, et notamment de la prostaglandine E2 (PGE2), suite à une inhibition de la COX-1. La PGE2 exerce des effets inhibiteurs sur la 5-lipo-oxygénase, une enzyme responsable de la production des leucotriènes qui sont histaminolibérateurs, vasodilatateurs, vasoperméatifs, constricteurs du muscle lisse et pro-inflammatoires.

L'inhibition de la COX-1 entraînerait ainsi indirectement une majoration de la production des leucotriènes, et finalement une histaminolibération non spécifique (73).

Ce mécanisme serait donc en cause chez des patients atteints d'asthme ou d'urticaire chronique associés à une intolérance aux AINS (73).

2.2.3.5. L'allergie aux AINS

2.2.3.5.1. Incidence des réactions

La prévalence des réactions d'hypersensibilité aux antalgiques, antipyrétiques et AINS est ainsi estimée entre 0,3 et 1 % dans la population générale (73).

2.2.3.5.2. Aspects cliniques

Les réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS les plus fréquemment rapportées sont des réactions cutanées (urticaire et/ou angioœdème notamment), puis des manifestations respiratoires (rhinite et/ou asthme), les autres manifestations (réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves et toxidermies potentiellement sévères) étant rares (73).

Des réactions non immédiates ont été rapportées, comme, par exemple, des éruptions eczématiformes ou maculopapuleuses de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (73).

2.2.3.6. Diagnostic

Compte tenu du fait que la majorité des réactions aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, résulte d'une intolérance pharmacologique, le diagnostic des réactions d'hypersensibilité à ces médicaments repose essentiellement sur une histoire clinique évocatrice (réactions immédiates et graves, et/ou à caractère répitif, survenant lors de prises isolées d'AINS) ou, dans les cas moins évocateurs, sur les tests de provocation (73).

Tests cutanés

La valeur diagnostique des TC à lecture immédiate aux AINS est inconnue ou faible, et, même dans les cas très évocateurs d'HSI, le diagnostic est le plus souvent porté sur la positivité des TPO. En revanche, la valeur diagnostique des TC à lecture retardée serait bonne (73).

Tests *in vitro*

Par des méthodes artisanales, des IgE spécifiques ont été détectées dans le sérum de quelques rares patients rapportant des réactions très évocatrices d'HSI à l'aspirine, mais le faible nombre de patients et de sujets témoins étudiés ne permet pas de déterminer la sensibilité et la spécificité de ce test (73).

Tests de réintroduction (ou provocation)

Compte-tenu de la faible valeur diagnostique des TC et des tests *in vitro*, le diagnostic d'hypersensibilité allergique ou non allergique aux AINS repose donc essentiellement sur une histoire clinique très évocatrice et, dans les cas non ou peu évocateurs, sur les tests de provocation/réintroduction (73).

2.2.3.7. Prise en charge

La prévention des récurrences repose sur l'éviction du médicament déclenchant, et sur le recours, lorsqu'il est possible, à des antalgiques, antipyrétiques et AINS bien tolérés.

Cependant, le recours à ces médicaments doit être prudent dans le cas d'hypersensibilité non allergique, car des AINS tolérés à faibles doses peuvent induire une réaction lorsqu'ils sont administrés à fortes doses (73).

2.3. Les antalgiques morphiniques (opiacés)

2.3.1. Généralités

Ce sont des dérivés de l'opium soit extractifs comme la morphine, soit synthétiques.

On appelle agonistes les drogues qui produisent les mêmes effets que la morphine, et agonistes-antagonistes les drogues qui, tout en s'opposant à certains effets de la morphine, conservent sa propriété la plus importante, l'analgésie.

Les antalgiques morphiniques sont puissants et à réserver aux douleurs de forte intensité. Depuis plusieurs années, l'évolution tend vers une utilisation plus systématique des morphiniques. La prescription de morphiniques dans le cadre d'un symptôme douloureux et en cure courte n'entraîne pas de problèmes de pharmacodépendance ni de toxicomanie (29).

2.3.2. Mécanisme d'action

Les opiacés bloquent les synapses dans le cheminement central de la douleur.

La morphine est agoniste des récepteurs μ , mais aussi delta et kappa : elle bloque ces récepteurs synaptiques qui ont pour rôle la réception des messages nerveux, tels que la douleur.

Elle a donc un effet modérateur sur les messages engendrés par les stimuli nociceptifs qui vont vers le cortex cérébral (55).

2.3.3. Classification

Les opiacés sont actuellement classés selon leur mode d'action sur les récepteurs morphiniques :

- les agonistes mu (μ) qui sont aussi plus ou moins agonistes delta (δ) et kappa (κ) ;
- les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes (55).

2.3.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont :

- digestifs (nausées, vomissements, constipation)
- respiratoires (aux doses thérapeutiques, ils sont modérés)
- urinaires (risque de rétention)
- une somnolence, une confusion.

Tous ces effets, notamment la constipation, sont prévisibles et doivent donc être anticipés afin d'optimiser le traitement. Ils peuvent nécessiter le plus souvent une thérapeutique corrective (29).

2.3.5. Les antalgiques morphiniques prescrits en odontologie

2.3.5.1. Les dérivés morphiniques

Ils sont représentés par une association particulière de paracétamol, morphine, et de caféine : la Lamaline®. Ce médicament, réservé à l'adulte est réservé aux douleurs de niveau 2a de l'OMS (29).

2.3.5.2. Les dérivés synthétiques

2.3.5.2.1. La buprénorphine (Temgésic®)

Il s'agit d'un dérivé N-cyclopropylméthyl de l'oripavine. La buprénorphine est un agoniste μ partiel et agoniste-antagoniste.

Cet analgésique puissant avec une longue durée d'action est indiqué dans les douleurs de niveau 2b.

2.3.5.2.2. Le tramadol (Topalgic®, Contramal®)

C'est un antalgique puissant réservé aux douleurs de niveau 2b. Il est agoniste complet, opioïde par fixation sur les récepteurs mu et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (29).

2.3.5.2.3. La codéine

La codéine est un alcaloïde voisin de la morphine qui se lie peu aux récepteurs morphiniques. Elle a un effet analgésique central (55).

Elle peut être utilisée seule ou en association avec le paracétamol : Dafalgan codéine®, Efferalgan codéine®.

Elle est indiquée dans le traitement des douleurs de niveau 2a (29).

2.3.5.2.4. Le dextropropoxyphène

Le propoxyphène est un agoniste μ pourvu de propriétés anesthésiques locales, considéré comme responsable de moins de tolérance et d'assuétude que la morphine (55).

Il a semble-t-il, peu d'effets analgésiques aux doses usuelles : il serait 6 fois moins actif que la morphine (55).

Le dextropropoxyphène a été retiré du marché en 2009.

Il était prescrit seul ou en association avec le paracétamol : Di-antalvic®, Propofan®.

Il était indiqué dans le traitement des douleurs de niveau 2a (29).

2.3.6. L'allergie aux opiacés

Les cas d'allergies vraies aux opiacés sont rares (55).

2.3.6.1. L'allergie à la buprénorphine

L'allergie à cette molécule est exceptionnelle. L'analyse bibliographique ne retrouve quasiment aucune référence hormis un cas d'allergie retardée à la buprénorphine (47).

Le dictionnaire contre indique l'utilisation de buprénorphine en cas de suspicion d'allergie sans aucune autre précision (91).

2.3.6.2. L'allergie au tramadol

Les réactions de type anaphylaxie sont exceptionnelles. Des manifestations cutanées sont rares et le plus souvent bénignes. Les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell rapportés étaient tous survenus chez des patients recevant de nombreux autres traitements, avec une imputabilité au tramadol discutable. En France, aucune réaction cutanée sévère après utilisation de tramadol n'a encore été décrite (42).

Il est supposé une sensibilisation possible envers une molécule de structure proche (codéine, morphine) avec réaction croisée vis-à-vis du tramadol (42).

2.3.6.3. L'allergie à la codéine

C'est leur potentiel histaminolibérateur non spécifique qui a été longtemps incriminé (55).

Les réactions cliniques sont rares. Les manifestations cliniques rencontrées sont des réactions d'urticaires, de rash maculopapuleux, d'érythème pigmenté fixe, d'œdème de Quincke (39).

La codéine doit être contre-indiquée chez un patient suspecté d'allergie à la morphine et inversement (55).

2.3.6.4. L'allergie au dextropropoxyphène

Il semble que les allergies à cette molécule soient rares comme l'indique le dictionnaire Vidal où seuls quelques rares cas d'accidents allergiques se manifestant le plus souvent par de simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire sont décrits (91).

3. Les anti-inflammatoires

Habituellement décrite par les signes chaleur, rougeur, douleur et œdème, l'inflammation est un processus normal de défense à toute agression. Cette inflammation est nécessaire, puisque faisant partie de la cicatrisation, mais peut s'avérer délétère lorsqu'elle est exagérée, lorsque la guérison s'en trouve retardée et lorsqu'elle constitue une pathologie par elle-même (85).

Les anti-inflammatoires à la disposition des praticiens sont classés en anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et en anti-inflammatoires non stéroïdiens (85).

3.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les informations relatives à ces molécules ont été traitées au paragraphe 2.2.3.2 sur les antalgiques.

3.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

3.2.1. Mode d'action

Les AIS ou corticoïdes ou encore glucocorticoïdes possèdent une activité hormonale (régulation métabolique), une activité immunosuppressive et une activité anti-inflammatoire. Cette dernière est due à l'inactivation de la phospholipase A2, bloquant ainsi la libération de l'acide arachidonique, précurseur de divers médiateurs de l'inflammation (thromboxane A2, prostaglandine, etc.). Les AIS agissent par conséquent très en amont de la réaction inflammatoire (85).

3.2.2. Classification des corticoïdes

Leur chef de file est bien sûr le cortisol, glucocorticoïde naturel. Tous les corticoïdes de synthèse actuels sont étalonnés par rapport au cortisol.

Ils sont plus efficaces sur l'inflammation que ce dernier et quelques-uns de leurs effets indésirables sont diminués (85).

Dénomination commune internationale	Action anti-inflammatoire	Freinage hypophyse	Demi-vie biologique	Nom commercial
Prednisone	4	court	12 à 36 heure	Cortancyl®
prednisolone	4	court	12 à 36 heures	Solupred®
méthylprednisolone	5	court	12 à 36 heures	Médrol®
dexaméthasone	30	long	36 à 54 heures	Décadron®
bêtaméthasone	25	long	36 à 54 heures	Betneval® Celestène®

Classification des corticoïdes de synthèse (données établies par rapport au cortisol) (83)

3.2.3. Indications des AIS en odontologie

L'exemple type de l'acte chirurgical en odonto-stomatologie est l'extraction de la dent de sagesse incluse. Celui-ci occasionne très souvent des douleurs, un œdème, et un trismus. La

prescription d'AIS en cure courte semble tout indiquée dans cette situation en vue de diminuer significativement ces signes (85).

Cependant quelques règles s'imposent :

- la durée du traitement doit être inférieure à 10 jours, cela afin d'éviter le freinage de la sécrétion d'ACTH. En deçà de 10 jours, le traitement pourra être arrêté brutalement. Il n'y a pas de nécessité de posologies dégressives. Entre 3 et 5 jours apparaît comme la durée de prescription idéale ;
- la production naturelle du cortisol s'effectuant essentiellement le matin, on recommande une prise unique d'AIS le matin ;
- la posologie habituelle pour la prednisone ou de la prednisolone est de 1 mg/kg/jour chez l'enfant comme chez l'adulte.
- En raison de l'effet immunosuppresseur des AIS, surtout dans un contexte infectieux, il est nécessaire de prescrire un antibiotique qui doit être adapté aux germes les plus habituellement rencontrés (85).

3.2.4. L'allergie immédiate aux corticoïdes

A la différence des corticoïdes topiques responsables principalement des manifestations retardées à type d'eczéma, les corticoïdes systémiques sont moins fréquemment en cause, et les résultats publiés appartiennent principalement au groupe des manifestations allergiques de nature immédiate (50).

3.2.4.1. Epidémiologie

Il est difficile d'en apprécier une fréquence précise, en effet ces accidents restent tout à fait exceptionnels et les publications les concernant ne rapportent pour la plupart que des cas ponctuels, et en tout moins d'une centaine de cas (22).

3.2.4.2. Molécules en causes

Les corticoïdes en cause sont très divers :

- L'hydrocortisone et la méthylprednisolone paraissent cependant représenter les deux molécules le plus souvent incriminées ;
- La prednisolone, la prednisone ;
- La dexaméthazone ;
- La bêtaméthasone (22).

3.2.4.3. Manifestions cliniques

Si les accidents sont exceptionnels, les symptômes déclenchés sont eux, en revanche, le plus souvent sévères. Ils appartiennent au groupe des manifestations cliniques anaphylactiques. Il peut ainsi survenir principalement des bronchospasmes, mais également de façon isolée ou associés aux précédents des urticaires, des angiooedèmes, voir de véritables chocs mettant en jeu le pronostic vital (22).

Parfois, les signes cutanés sont moins clairement définis et c'est le terme de rash maculopapuleux qui est employé (62).

Si les manifestations systémiques sont de loin les plus fréquentes, des urticaires de contact seraient également possibles, à ne pas confondre avec un eczéma. La voie cutanée pourrait par ailleurs, pour certains auteurs, constituer une des voies possibles de sensibilisation (50).

3.2.4.4. Diagnostic

Il convient bien sûr, comme pour toutes les suspicions d'allergies médicamenteuses d'être précis dans le recueil des éléments de l'anamnèse (symptômes présentés, chronologie de ces symptômes) (22).

Les tests cutanés permettent ensuite d'apporter des arguments positifs ou négatifs supplémentaires. Les prick-tests permettent en effet rarement le diagnostic, au contraire des IDR qui ont également dans cette indication une sensibilité meilleure qui resterait cependant médiocre, autour de 50% de positifs dans les cas rapportés (22).

Aussi, les résultats de ces tests doivent toujours être confrontés aux éléments de l'anamnèse et éventuellement complétés d'une réintroduction médicamenteuse (22).

3.2.4.5. Réactions croisées

Pour ce qui est du risque de réaction croisée, à la différence des eczémas de contact aux corticoïdes topiques, il n'y a pas de sensibilisation croisée clairement démontrée, même si quelques cas de polysensibilisation ont été publiés (22).

L'enquête allergologique doit donc porter sur plusieurs molécules de corticostéroïdes, afin de déterminer précisément quelles alternatives sont possibles (22).

3.2.5. L'allergie retardée aux corticoïdes

Les réactions retardées aux corticoïdes systémiques ont rarement été rapportées dans la littérature mais il a été décrit des cas d'exanthèmes généralisés ou d'exanthèmes maculopapuleux (62).

4. Les antiviraux

4.1. Pathologies virales rencontrées en odontologie

Les infections virales rencontrées en pathologie bucco-dentaire sont l'infection à HSV (Herpès Simplex Virus) et l'infection à VZV (Varicelle Zona Virus). Elles sont souvent traitées symptomatiquement. Deux médicaments sont disponibles pour leur traitement étiologique : l'aciclovir et le valaciclovir (64).

4.1.1. L'infection à HSV

Il s'agit de l'urgence virale à laquelle nous sommes le plus souvent confrontés.

L'infection virale se fait par contamination à HSV1 de tropisme buccal ou, beaucoup plus rarement, à HSV2 de tropisme essentiellement génital (64).

4.1.1.1. Primo-infection

La porte d'entrée est généralement la cavité buccale.

La primo-infection se fait par inoculation directe et sera asymptomatique dans 90% des cas. Les 10% symptomatiques se présentent le plus souvent sous la forme d'une gingivostomatite de primo-infection herpétique et, plus rarement, sous la forme d'un herpès labial ou périlabial.

Au cours de sa multiplication, le virus va atteindre les terminaisons nerveuses sensibles et cheminer par voie neuronale vers le ganglion de Gasser où il établit une infection latente.

Chez le patient immunodéprimé, le nouveau-né ou dans le cadre d'une forme grave chez l'adulte, le traitement antiviral est nécessaire per os ou par voie intraveineuse (64).

4.1.1.2. Réactivation

Sous l'effet de divers stimuli, le virus sera réactivé et les particules virales vont être transportées vers la périphérie où elles se multiplient : c'est l'herpès labial récidivant.

Cette réinfection endogène peut être symptomatique (récurrence de l'herpès labial) ou asymptomatique (simple excrétion salivaire de HSV1) (64).

4.1.2. L'infection à VZV

Le virus varicelle-zona est responsable de la varicelle lors de la primo infection et du zona lors des récurrences. L'infection est transmise par voie aérienne et, plus rarement, par contact direct avec des lésions cutanées.

Parmi les formes topographiques qui nous intéressent, on note le zona buccal (64).

4.2. Les antiviraux prescrits en odontologie

4.2.1. Généralités

L'aciclovir (DCI), est l'un des principaux médicaments antiviraux. Il est commercialisé sous plusieurs formes :

- L'Activir®, sous forme de crème pour application locale,
- Le Zovirax®, sous forme de crème pour application locale, de comprimés et de poudre pour solution injectable (91).

L'aciclovir est peu soluble dans l'eau, et n'est que partiellement absorbé lors de la prise par voie orale (20%). Si de fortes doses sont nécessaires, l'administration doit être faite par voie intraveineuse (65).

Pour pallier la faible absorption de l'aciclovir sous forme orale, on utilise actuellement une pro-drogue de l'aciclovir : le valaciclovir qui se transforme en aciclovir au niveau de la paroi intestinale.

Le valaciclovir (Zelitrex®) permet une meilleure observance du traitement et un plus grand confort du malade en permettant 1 prise par jour là où l'aciclovir (Zovirax®) en exige 5 (91).

4.2.2. Mécanisme d'action

L'aciclovir est un puissant inhibiteur de l'ADN polymérase de HSV1, HSV2 et du VSV. Ces virus sont responsables d'une transformation de l'aciclovir en forme active triphosphorylée qui se substitue de manière compétitive à la désoxyguanosine triphosphate, substrat de l'ADN polymérase, bloquant ainsi l'élongation de l'ADN viral (65).

4.2.3. Indications

L'Activir®, sous forme de crème pour application locale crème, est utilisé en application locale pour traiter l'herpès labial. Il permettrait de diminuer la durée de la poussée mais n'empêche pas les récurrences (2).

Zovirax® (comprimé de 200mg) et ZELITREX® (comprimé de 500mg) sont indiqués :

- Chez les sujets immunodéprimés :
 - prévention des infections à VHS
- Chez le sujet immunocompétent :
 - Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (il s'agit en général de primo-infections), en particulier des gingivostomatites herpétiques aiguës.
 - Prévention des infections à Virus Herpes Simplex, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an (64, 91).

4.3. L'allergie aux antiviraux

4.3.1. L'allergie à l'aciclovir sous forme de topique

La fréquence des réactions est faible (90).

Les allergies de contact à des topiques contenant de l'aciclovir peut être liée au propylène glycol ou à l'antiviral, d'où l'intérêt des tests diagnostiques (patch-tests,...) pour le dépistage de la molécule en cause (8).

Elles sont représentées notamment par les réactions d'hypersensibilité retardée cutanée (eczéma de contact, éruptions diverses, réactions de photosensibilisation...) (8).

Une sensibilisation topique à l'aciclovir contre-indique l'administration ultérieure par voie générale d'aciclovir et de valaciclovir. En effet, dans certains cas (rares), une allergie de contact peut se compliquer de réactions cutanées et/ou allergiques généralisées si la molécule

à laquelle le patient est sensibilisé est réadministrée par voie systémique. Cette réactivation peut se traduire par une dermatose de contact systémique comme un eczéma généralisé, un érythème pigmenté fixe, un exanthème maculopapuleux... Il peut également s'agir d'une réactivation d'un eczéma de contact (7).

4.3.2. L'allergie à l'aciclovir à usage systémique

Elle est rare (8).

En plus des manifestations d'hypersensibilité retardée décrites au paragraphe précédent, le dictionnaire Vidal cite des possibles manifestations d'hypersensibilité immédiates de type éruptions cutanées, urticaire, prurit et exceptionnellement dyspnées, oedèmes de Quincke et réactions anaphylactiques (88).

5. Les antifongiques

5.1. Généralités

5.1.1. Les pathologies infectieuses d'origine fongique

Elles correspondent à des épisodes aigus d'infection candidosique. Les mycoses touchent rarement l'homme sain. Le passage à la virulence des levures saprophytes, essentiellement *Candida albicans*, s'explique par la présence de facteurs favorisant et/ou déclenchant qu'il faut systématiquement rechercher :

- Facteurs locaux : mauvaise hygiène buccale, état bucco-dentaire insatisfaisant, facteurs irritatifs locaux (tabac, prothèses mal adaptées ou sécheresse buccale associée ou non à un syndrome systémique), traitements topiques (antibiotiques ou corticoïdes) ;
- Facteurs généraux : pathologies endocriniennes (diabète, hypothyroïdie...), hématologiques (anémie) ou immunitaires, facteurs alimentaires (dénutrition...), radiothérapie (64).

5.1.2. Le traitement des candidoses

Les moyens locaux sont avant tout la remise en état de la cavité buccale, une motivation à l'hygiène, la désinfection des prothèses par des solutions désinfectantes (à base de chlorhexidine, d'hexétidine...). La réalisation de bains de bouches alcalins est indispensable (64).

En première intention sur une candidose aiguë, un traitement antifongique local est suffisant. Le traitement par voie systémique n'est envisagé que si le patient se plaint d'une atteinte intestinale (diarrhée, vomissement) ou s'il s'agit d'un patient avec une immunodépression importante. Les traitements antifongiques locaux sont à base de miconazole (Daktarin® en gel buccal), d'amphotéricine B (Fongizone® en suspension buvable en bains de bouche), de nystatine (Mycostatine® buvable, en badigeonnage local). L'application d'un antalgique local peut s'avérer nécessaire (64).

Les traitements antifongiques systémiques sont à base d'amphotéricine B (Fongizone® en suspension buvable, en bains de bouche puis à avaler 4 fois/j), de kétoconazole (Nizoral® comprimé de 200 mg, 1cp/j pendant 15 jours) de fluconazole (Triflucan® comprimé de 50, 100 ou 200 mg : la posologie en première intention est de 50 mg/j pendant 15 jours). Un traitement antalgique systémique peut être ajouté (64).

5.2. Les principaux antifongiques

5.2.1. Les polyènes

5.2.1.1. L'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antifongique de la famille des polyènes, extrait de *Streptomyces nodosus*. Elle est utilisée par voie orale pour des cas de candidose, ainsi que par voie intraveineuse dans des infections systémiques fongiques (76).

Actuellement, il représente un traitement de choix pour les infections fongiques et est souvent choisi en raison de son large spectre d'activité et son action fongicide (28).

Cet antifongique n'utilise pas une étape de synthèse des levures pour les détruire : il se fixe directement sur l'ergostérol présent dans la membrane des levures et champignons sensibles et a une action détersive en formant des pores, canaux perméables aux cations (comme le potassium qui sort du cytoplasme) (76).

Ce mécanisme d'action est indépendant de type cellulaire et contribue à la fois l'efficacité de l'amphotéricine B contre champignons et de sa toxicité envers les cellules (28).

Il est commercialisé sous plusieurs présentations :

- Fongizone® en présentation conventionnelle en gélules, suspension buvable ou injectable par voie veineuse. Par voie orale, les effets indésirables sont rares, en revanche, par voie intraveineuse, les effets indésirables sont possibles notamment fièvre, troubles digestifs, céphalées, myalgies et arthralgies, hypotension, altération de la fonction rénale (76).
- Abelcet®, amphotéricine B complexée avec 2 phospholipides, classiquement indiquée chez les sujets ayant présenté une insuffisance rénale sous amphotéricine B.
- Ambisome®, amphotéricine B sous forme liposomale. Les concentrations sériques sont plus élevées avec une concentration plus importante au niveau de la membrane cellulaire du champignon (76).

L'amphotéricine B est indiquée en odontologie pour :

- le traitement des candidoses buccales : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites, langue noire.
- la prévention des candidoses buccales au cours des traitements antibiotiques, corticoïdes (91).

5.2.1.2. La nystatine

La nystatine est un médicament polyène antimycosique réservé à l'usage topique à cause de sa toxicité. Les Candidas sont sensibles à la nystatine (91).

Son mode d'action et son activité antifongique sont comparables à l'amphotéricine B.

Son absorption intestinale est nulle, ce qui en fait un antifongique de choix pour stériliser le tube digestif (11).

En odontologie, elle est indiquée pour le traitement des candidoses buccales et la prévention de ces candidoses au cours des traitements antibiotiques et corticoïdes (91).

5.2.2. Les dérivés azolés

Ils sont utilisés en application locale, par voie orale, et plus rarement par voie injectable.

Ils ont pour cible le cytochrome P450 nécessaire à la synthèse des ergostérols membranaires fongiques. Il se produit une fragilisation de la membrane fongique par accumulation d'ergostérols toxiques.

Les spécialités utilisables en odontologie sont le miconazole, le kétoconazole, l'itraconazole et le fluconazole (11).

5.2.2.1. Le miconazole

Il est commercialisé sous le nom de Daktarin®, gel buccal à 2% (91).

Le miconazole, est utilisé en tant que topique cutané comme traitement des candidoses buccales ou digestives (11).

5.2.2.2. Le kétoconazole

Le kétoconazole est commercialisé sous le nom de Nizoral®, sous forme de comprimés (91).

Ce médicament est indiqué :

- dans le traitement des infections cutanéomuqueuses lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels,
- en prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis (91).

De nombreux effets indésirables ont été rapportés : Troubles gastro-intestinaux (en particulier, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), céphalées, vertiges, augmentation isolée des enzymes hépatiques (91).

Il semble donc que l'utilisation des polyènes ou du miconazole soit à préférer.

5.2.2.3. L'itraconazole

Cette molécule est disponible sous de nombreuses formes et pour de multiples indications.

En odontologie, on l'utilise sous forme de gélules, le nom commercial est Sporanox®. Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou oesophagiennes chez les patients infectés par le VIH (11).

On a rapporté de nombreux effets indésirables : troubles du métabolisme (hypokaliémie), troubles du système nerveux (céphalées, vertiges), troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, vomissement, nausées, diarrhées), troubles hépatiques (hépatite, augmentation réversible des enzymes hépatiques) (91).

Il semble donc que l'utilisation des polyènes ou du miconazole soit à préférer.

5.2.2.4. Le fluconazole

Il est commercialisé sous le nom de Triflucan® sous différentes formes :

- Triflucan® gélule de 50 mg
- Triflucan® poudre pour suspension buvable 50 mg/5ml (91).

Il est utilisé :

- dans le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (SIDA)

- dans le traitement des candidoses buccales atrophiques (11, 91).

Les effets gastro-intestinaux (nausées, flatulence, douleurs abdominales, diarrhées) et cutanés (toxidermies) sont des effets indésirables couramment rencontrés et pour cela, il semble donc que l'utilisation des polyènes ou du miconazole soit aussi à préférer (91).

5.3. L'allergie aux antifongiques

5.3.1. L'allergie à l'amphotéricine B

Les réactions d'hypersensibilité à ce médicament sont rares (76).

Les symptômes les plus fréquemment rapportés au cours de ces réactions dites allergiques ont été rash cutané, bronchospasme, œdème facial.

Les mécanismes sont mal expliqués et il n'est pas souvent possible de certifier qu'il s'agisse d'une anaphylaxie et non d'une réaction d'histaminolibération à ce produit (76).

5.3.2. L'allergie à la nystatine

La très faible absorption intestinale de cette molécule au mécanisme d'action local explique son excellente tolérance habituelle. Toutefois de d'exceptionnels cas de toxidermies ont été rapportés dans la littérature (75).

Les réactions observées sont des réactions d'hypersensibilité retardée :

- pustulose exanthématique généralisée,
- érythème pigmenté fixe,
- syndrome de Stevens-Johnson (24).

Le diagnostic se base sur les tests épicutanés (patch-tests) qui présentent une très bonne sensibilité et spécificité à cette molécule (75).

5.3.3. L'allergie aux dérivés azolés

Ces allergies au miconazole sont très rares. Le dictionnaire Vidal décrit

- des allergies de contact disparaissant à l'arrêt du traitement
- syndrome de Lyell
- syndrome de Stevens Johnson (91).

Une hypersensibilité au kétoconazole peut également se manifester sous forme de prurit, de purpura, d'urticaire ou d'œdème de Quincke (91).

Quelques cas de toxidermie ont été rapportés après prise de kétoconazole per os chez des patients sensibilisés à des topiques antimycosiques (8).

Une réaction anaphylactique grave s'est manifestée chez deux patients dont un avait réagi auparavant à l'application locale de miconazole (25).

Ces allergies à l'itraconazole sont très rares. Des réactions à type de prurit sont décrites dans environ 2,5% des cas. D'autres réactions allergiques plus rares ont été décrites incluant des exanthèmes maculopapuleux, des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, des photosensibilisations et des urticaires (18).

En ce qui concerne l'allergie au fluconazole, des réactions sévères ont été reportées, mais elles demeurent rares :

- Un syndrome de Stevens-Johnson a été décrit chez un patient sidéen,
- Des cas d'érythèmes pigmentés fixes,
- Des syndromes de Lyell,
- Des angioedèmes,
- De rares réactions anaphylactiques dues au fluconazole ont été rapportées (18)

Un choc anaphylactique est apparu chez un patient qui avait reçu au préalable du kétoconazole et du métronidazole, ce qui suggère la possibilité d'une réaction croisée (25).

En conclusion, un patient ayant une allergie de contact à un de ces topiques médicamenteux peut parfois présenter une toxidermie ou une réaction plus grave si la molécule ayant entraîné la réaction locale est administrée une nouvelle fois par voie générale (8).

Une sensibilisation aux topiques azolés doit faire rechercher une sensibilisation aux autres dérivés azolés eux-même avec de très fréquentes allergies croisées entre les molécules de cette classe, les structures chimiques de ces 4 molécules étant très proches (8).

6. Les sédatifs

6.1. Généralités

C'est une évidence que la pratique odontologique est génératrice de stress et d'anxiété. Si l'on tente de situer cet état de stress parmi les différents troubles anxieux, l'on peut considérer qu'il s'apparente à un état d'anxiété situationnelle (46).

Il faut rappeler que l'approche et la préparation psychologique du patient sont essentielles et souvent suffisantes avant un acte chirurgical : une prémédication médicamenteuse ne doit pas être systématique (46).

Les sédatifs et les anxiolytiques constituent les deux classes de médicaments qui peuvent être prescrits au préalable d'une intervention en chirurgie dentaire pour atténuer le stress et l'anxiété du patient.

6.2. Sédatifs utilisables en odontologie

Dans ce cadre, nous nous intéresserons aux médicaments utilisés en prémédication par habitude de prescription.

6.2.1. Les médicaments classiques sédatifs

6.2.1.1. Antihistaminiques H1

Le plus connu est l'hydroxysine (Atarax®), mais aussi l'alimémazine (Théralène®). Il est à noter qu'il existe entre les individus de grandes différences de sensibilité. Ainsi, chez certains enfants, ces sédatifs présentent des effets paradoxaux et sont parfois excitants (46).

6.2.1.2. Neuroleptiques sédatifs

On peut utiliser la lévomépromazine (Nozinan®). Le mode d'action de Nozinan® est relativement complexe. Il bloquerait l'action de nombreux neurotransmetteurs au niveau cérébral (91).

6.2.2. Anxiolytiques

Ils sont représentés par les benzodiazépines telles que le diazépam (Valium®), le lorazépam (Témesta®) ou l'alprazolam (Xanax®).

On reconnaît aux benzodiazépines 5 propriétés fondamentales :

- sédatif,
- anxiolytique ou désinhibiteur,
- anticonvulsivant,
- myorelaxant (l'effet myorelaxant n'apparaît qu'à des doses élevées),
- amnésiant (l'effet amnésiant est très variable d'un sujet à l'autre, il peut apparaître lors de la première prise et à dose usuelle) (46).

6.3. L'allergie aux sédatifs

6.3.1. L'allergie à l'hydroxysine (Atarax®)

Les réactions d'hypersensibilité rapportées dans la littérature assez rares : érythème, prurit, eczéma, urticaire, très rarement érythème pigmenté fixe, plus rarement encore bronchospasme, oedème de Quincke.

L'allergie à l'hydroxysine contre-indique l'utilisation ultérieure d'autre anti-histaminique tels que le cétirizide, du fait de leur structure proche (4).

6.3.2. L'allergie à l'alimémazine (Théralène®)

Les manifestations allergiques reportées par le Vidal sont :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante,
- oedème, plus rarement oedème de Quincke,
- choc anaphylactique,
- photosensibilisation (91).

6.3.3. L'allergie à la lévomépromazine (Nozinan®)

Il a été rapporté des réactions de type cutanées et des photosensibilisations (91).

6.3.4. L'allergie aux benzodiazépines

Les réactions allergiques aux benzodiazépines utilisées en odontologie sont exceptionnelles et peu décrites (91).

7. Les antiémétiques

7.1. Généralités

En pratique dentaire, l'action des antiémétiques est recherchée pour combattre les réflexes nauséux lors des soins, des empreintes et pour l'adaptation des prothèses amovibles.

7.2. Antiémétiques utilisables en odontologie

Les chirurgiens-dentistes ont donc à leur disposition l'arsenal thérapeutique suivant dans lequel ils pourront choisir le principe le plus adapté à leur patient (85).

7.2.1. Neuroleptiques antagonistes de la dopamine

Les différents types de neuroleptiques présentés ici constituent aujourd'hui l'essentiel des antiémétiques que le praticien peut prescrire.

Comme tous les neuroleptiques, ces médicaments provoquent une baisse de la vigilance, peuvent entraîner des crises comitiales et favoriser des manifestations extrapyramidales sévères chez l'enfant, le vieillard et les sujets déshydratés (85).

Plusieurs types de neuroleptiques sont à notre disposition :

- la métopimazine (Vogalène®) qui est un dérivé des phénothiazines,
- 2 benzamides : le métoclopramide (Primpéran®) et l'alizapride (Plitican®). On préfère utiliser l'alizapride car ses effets secondaires seront réduits dans le temps. Le Plitican® peut également être prescrit chez l'enfant (85).

7.2.2. Bloquants des récepteurs dopaminergiques

La dompéridone, Motilium® a des propriétés antiémétiques mais son indication en chirurgie dentaire est à priori limitée et peut, à la rigueur, être posée en cas d'échec après traitement par les neuroleptiques. Il faudra alors s'interroger sur la nécessité de mettre en place d'autres thérapeutiques non médicamenteuses (85).

7.3. L'allergie aux antiémétiques

En ce qui concerne la métopimazine (Vogalène®) il a été observé de rares possibilités de rash ou d'éruption cutanée (91).

Le métoclopramide (Primpéran®) peut exceptionnellement être responsable de réactions allergiques dont des réactions d'hypersensibilité immédiate : urticaire, oedème de Quincke, choc anaphylactique. L'alizapride (Plitican®) peut aussi exceptionnellement être responsable de réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques (91).

Ces 2 substances étant de formule chimique proche, l'allergie à l'une contre-indique l'utilisation de la deuxième : on préférera l'utilisation de la métopimazine (Vogalène®) ou de la dompéridone (Motilium®) (85).

Les allergies à la dompéridone (Motilium®) sont très rares (inférieures à 1/10000) : il a été observé des cas isolés de réactions allergiques incluant anaphylaxie, choc anaphylactique, urticaire et oedème de Quincke (91).

8. Les correcteurs des hyposialies

8.1. Généralités

Parmi les trois principales catégories étiologiques des bouches sèches ou hyposialies, l'origine iatrogène est parmi les plus fréquentes. Les autres étiologies possibles étant les maladies du système immunitaire (syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Mikulicz, lymphomes associés aux muqueuses) et les séquelles de radiothérapie des cancers de la sphère buccale ou des voies aérodigestives supérieures (VADS) (15).

La clinique reste la clé de l'orientation diagnostique. L'interrogatoire révèle des signes fonctionnels majeurs :

- nécessité de boire beaucoup au cours des repas,
- gêne à la mastication, à l'élocution,
- mais aussi des antécédents thérapeutiques psychotropes (anxiolytiques, et neuroleptiques au long cours) (15).

8.2. Correcteurs des hyposialies utilisables en odontologie

Afin de pallier la sécheresse buccale, les sialagogues ou les substituts salivaires peuvent être prescrits :

- les sialagogues : l'anetholtrithione (Sulfarlem S 25® : 1 comprimé 3 fois par jour avant les repas), la pilocarpine (teinture de jaborandi : 50 à 200 gouttes par jour en 3 prises) (Salagen® comprimé de 5mg), quelques cristaux de citrate de sodium qui seront placés sous la langue du patient afin de stimuler la salivation ;
- les substituts salivaires : Artisial® ou Syaline spray® (solution pour pulvérisations endobuccales : 4 à 8 par jour) (31).

Pour stimuler la production de salive, on peut encore proposer au patient de consommer des gommes à mâcher ou de sucer des glaçons. De plus, une nourriture fluide (crèmes, potages, fruits cuits...) doit être largement préférée aux aliments secs et pâteux (31).

8.3. L'allergie aux correcteurs des hyposialies

8.3.1. L'allergie à l'anetholtrithione (Sulfarlem S 25®)

Il n'a été recensé, à ce jour, aucune manifestation allergique liée à l'utilisation de ce produit (91).

8.3.2. L'allergie à la pilocarpine (Salagen®)

Des réactions d'hypersensibilités ont été rapportées dans 1 à 10% des cas. Ce sont des réactions allergiques, incluant rash et prurit (91).

8.3.3. L'allergie à l'Artisial®

Il n'a pas non plus été recensé, à ce jour, de manifestation allergique liée à l'utilisation de ce produit (91).

SIXIEME PARTIE :
L'URGENCE ALLERGIQUE AU CABINET DENTAIRE

L'urgence allergique correspond à des manifestations allergiques d'apparition brutale constituant un risque vital à court terme et nécessitant des soins immédiats. Les principales urgences allergiques sont l'asthme aigu grave, l'œdème laryngé (œdème de Quincke) et le choc anaphylactique. Ces accidents graves sont liés à la libération massive de médiateurs provenant des mastocytes et basophiles d'un organisme préalablement sensibilisé à un allergène (48).

L'objectif du traitement est de soulager le patient en attendant l'arrivée d'une équipe médicalisée (SAMU, SMUR, pompiers).

Une équipe médicalisée doit être appelée dès que possible. Le chirurgien dentiste doit appeler le 15 ou le 112, afin d'assurer le transport du patient vers l'hôpital (48).

1. Conduite à tenir en cas d'asthme aigu grave

Le traitement repose sur :

1- L'oxygénothérapie (6 à 8 litres/min), La respiration d'oxygène en haute concentration a pour but d'augmenter de façon importante la quantité d'oxygène dissout dans le sang artériel approvisionnant les cellules. L'oxygène libéré au niveau tissulaire par l'oxyhémoglobine est ensuite utilisé au niveau cellulaire permettant ainsi de compenser une hypoxie (48).

2- Les bêta2 agonistes inhalés et (ou) sous-cutanés :

- Salbutamol (Ventoline®) : 2 bouffées toutes les 3 à 5 min (jusqu'à 20 bouffées si nécessaire) à l'aide d'un aérosol-doseur pour l'enfant.
- Et/ou Terbutaline (Bricanyl®), une ampoule de 0,5 mg en injection sous-cutanée.

Les bêta2 agonistes sont des agonistes spécifiques des récepteurs bêta2 adrénergiques des muscles lisses des bronches : ils induisent une bronchodilatation d'action rapide mais de courte durée. Leur action est quasiment immédiate (48).

3- des corticoïdes per os tels que le prednisolone, (Solupred®) comprimé de 60 mg par voie orale en 1 prise. Chez l'enfant la dose appropriée est de 1mg/kg. Ils potentialisent l'action des bêta2 agonistes en augmentant le nombre de récepteurs (48).

Le plus souvent, l'utilisation de ces médicaments est subordonnée ou au moins optimisée par les conseils du médecin régulateur du SAMU.

2. Conduite à tenir en cas d'œdème laryngé (œdème de Quincke)

1- L'adrénaline est le traitement d'urgences des formes graves. L'Anapen® est constitué d'une seringue préremplie d'adrénaline contenue dans un dispositif d'auto-injection. Le tout constitue un auto-injecteur à utiliser par voie intra musculaire.

La dose appropriée est de 150 microgrammes chez l'enfant de moins de 15 kg (Anapen® 0,15 mg/0,3 ml) et de 300 microgrammes chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 kg (Anapen® 0,30 mg/0,3 ml).

Une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 10 à 15 minutes (91).

2- Si gêne laryngée : adrénaline en aérosol

3- Si dyspnée (oedème de la glotte) : Anapen®, oxygène et hospitalisation d'urgence en réanimation.

4- Corticoïdes : Célestène® ou Soludécadron® (4 à 8 mg) ou Solumédrol® (20 à 40 mg) par voie IM ou IV en fonction de la gravité (48).

3. Conduite à tenir en cas de choc anaphylactique

C'est une urgence médicale et l'efficacité du traitement dépend de la reconnaissance de l'anaphylaxie, de l'arrêt du facteur déclenchant et de l'administration précoce d'adrénaline.

3.1. Adrénaline

L'adrénaline est le médicament le plus efficace contre la vasoplégie et le bronchospasme du fait de son action vasoconstrictrice α (antagonisant la vasodilatation induite par l'histamine), tonicardiaque β_1 et bronchodilatatrice β_2 (36).

Plusieurs voies d'administration sont possibles, une ou plusieurs injections d'Anapen® en intramusculaire suffit le plus souvent. La dose appropriée est de 150 microgrammes chez l'enfant de moins de 15 kg (Anapen® 0,15 mg/0,3 ml) et de 300 microgrammes chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 kg (Anapen® 0,30 mg/0,3 ml). Elle sera répétée au bout de 15 min si la tension ne remonte pas (91).

Si l'hypotension artérielle persiste encore, la voie veineuse est utilisée (de 0,05 à 0,5 μ /kg/min au pousse-seringue électrique ou 1 à 2 ml d'une solution de 1 mg dans 10 ml de sérum physiologique éventuellement répétée toutes les 10 à 15 min) (36).

3.2. Autres mesures d'urgences

Le patient doit être placé en position allongée pour éviter l'hypoperfusion cérébrale.

L'oxygénothérapie (supérieure à 3-5 l/min) est un complément utile après avoir vérifié la liberté des voies aériennes pour réduire les effets de l'hypotension ou de l'obstruction des voies aériennes.

Un aérosol de bronchodilatateur (β_2 -mimétique) est réalisé en cas de bronchospasme résistant à l'adrénaline (36).

4. Les médicaments de la trousse d'urgence allergique

Le matériel de réanimation doit être aisément accessible. Ce matériel est vérifié soigneusement à intervalles réguliers et les vérifications seront enregistrées. Les embouts, masques et canules du distributeur d'oxygène sont stockés et maintenus stériles.

La valise identifiable contenant les médicaments d'urgence est à disposition du praticien. Ces médicaments doivent être clairement identifiés et vérifiés : ils sont renouvelés selon leur date de péremption et tracés.

La formation dans le domaine de la réanimation est conseillée tous les 3 ans. L'équipe dentaire (praticien, assistante, secrétaire) doit être aussi formée à l'urgence médicale et entraînée régulièrement aux différentes situations d'urgence qui peuvent survenir.

Une liste des numéros de téléphone utiles en cas d'urgence doit être affichée (SAMU, pompiers, hôpital, cliniques et médecin de proximité).

Pour l'urgence où le pronostic vital est engagé les numéros d'appel sont :

- Le 15 pour les urgences médicales et le 18 pour les pompiers, en France.
- Le 100 en Belgique, le 144 en Suisse, le 112 numéro d'appel Européen (48).

Molécule	Nom commercial	Indication	Voie	Posologie
Oxygène médical		Choc anaphylactique Asthme aigu grave	inhalation	9L/min
Adrénaline	Anapen®	Choc anaphylactique Oedème de Quincke	IM	Adulte : 0,3mg/0,3mL Enfant : 0,15mg/0,3mL renouvelable
Salbutamol	Ventoline®	Asthme aigu grave	Inhalation	2 bouffées renouvelables au bout de 2 min
Terbutaline	Bricanyl®	Asthme aigu grave	SC	1 mg
Prednisolone	Solupred®	Choc anaphylactique Oedème de Quincke	Orale	1 mg/kg

Les médicaments de la trousse d'urgence allergique (48)

CONCLUSION

Les prescriptions réalisées au cabinet dentaire doivent être justifiées et réfléchies car elles peuvent avoir de graves conséquences sur la santé de nos patients. En effet, le risque de développer une réaction allergique est présent dans l'usage des nombreuses spécialités utiles au chirurgien-dentiste dans sa thérapeutique.

Nous espérons que ce travail apportera des informations sur les différentes réactions cliniques de l'allergie afin de permettre un meilleur dépistage de celle-ci, qu'il apportera des informations quant aux possibles conséquences des prescriptions faites à nos patients et qu'il saura rappeler aux praticiens l'attitude à suivre face à une suspicion d'allergie médicamenteuse.

Le chirurgien dentiste n'est pas seul face à l'allergie médicamenteuse, il doit travailler conjointement avec l'immuno-allergologue.

Nous insisterons encore sur l'importance de posséder au cabinet dentaire une trousse de soins complète et facilement accessible.

Ainsi, il est indispensable que nous soyons formés à l'abord des maladies allergiques, à leur dépistage, à une politique médicale préventive, aux conduites décisionnelles permettant l'accès aux diagnostics et aux traitements spécifiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AFSSAPS.
Prophylaxie de l'endocardite infectieuse.
Révision de la conférence de consensus de mars 1992, 2002.
2. ANAES.
Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent.
Conférence de consensus, 2001.
3. ASENSIO T, DAVILA I, MORENO E et coll.
Anaphylaxis due to metronidazole with positive skin prick test.
J Invest Allergol Clin Immunol 2008;**18**:138-139.
4. ASSOUERE MN, MAZEREEUW-HAUTIER J et BONNAFE JL.
Toxidermie à deux antihistaminiques ayant une parenté chimique : la cétirizine et l'hydroxysine.
Ann Dermatol Venereol 2002;**129**(11):1295-1298.
5. BANNWARTH B.
Analgésiques non morphiniques : principes et règles d'utilisation.
Rev Prat 1996;**46**:1025-1031.
6. BARBAUD A.
Aspect clinique des toxidermies.
In : GUILLOUX L, BIENVENU J et KAISERLIAN D, ed. Allergie aux médicaments, tests immuno-biologiques.
Paris : John Libbey Eurotext, 2006:59-70.
7. BARBAUD A.
Les allergies médicamenteuses de contact : actualités et conseils vis à vis des prescriptions de médicaments administrés par voie générale.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 1999;**139**(4):301-310.
8. BARBAUD A.
Réactions cutanées aux médicaments topiques.
Rev Prat 2000;**50**:1324-1328.
9. BARBAUD A.
Toxidermies non urticariennes dues aux bêtalactamines et céphalosporines.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:155-167.
10. BEAUDOIN E, KANNY G, FLABEE et coll.
Maladies allergiques et réactions pseudo-allergiques : définition, mécanisme, épidémiologie.
Rev Orthop Dento Faciale 2002;**36**:143-153.
11. BEN SLAMA I et DJEMIL M.
Antifongiques.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2003;**104**(2):981-988.

12. BENAHMED S et DEMOLY P.
Allergie aux macrolides : revue de littérature.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:181-189.
13. BERGOGNE-BEREZIN E.
Antibiothérapie en pratique clinique. 2^e ed.
Paris : Masson, 1999.
14. BERNARD P, FAYOL J, BONNAFOUX A et coll.
Toxidermie après prise orale de pristinamycine.
Ann Dermatol Venereol 1988;**115**:63-66.
15. BEUVON F, LAUMONIER E, DAUMAS-DUPORT C et coll.
Mise au point sur les asialies en milieu psychiatrique.
Bull Acad Na Chir Dent 2007;**50**:37-50.
16. BIGBY M.
Rates of cutaneous reactions to drugs.
Arch Dermatol 2001;**137**:765-770.
17. BLANCA M.
IgE mediated drug allergy.
In : GUILLOUX L, BIENVENU J et KAISERLIAN D, ed. Allergie aux médicaments, tests immuno-biologiques.
Paris : John Libbey Eurotext, 2006:31-34.
18. BOAZ A et GRUNWALD MH.
Adverse drug reactions of the new oral antifungal agent : terbinafide, fluconazole and itraconazole.
Int J Dermatol 1998;**37**:410-415.
19. BONIFACE S, MAGNAN A, VERVLOET D et coll.
Allergie à la pyostacine : à propos d'un cas.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2004;**44**:516-518.
20. BONNETBLANC JM.
Doxycycline.
Ann Dermatol Venereol 2002;**129**:874-882.
21. BONNETBLANC JM et NOUAILLE Y.
Réactions cutanées aux médicaments : diagnostic et étiologie.
Rev Prat 2000;**50**:1300-1304.
22. BOURRAIN JL.
Allergie immédiate aux corticoïdes.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;**42**:57-60.

23. BOUSQUET J, DEMOLY P, HILLAIRES-BUYS D et coll.
Les allergies médicamenteuses, un problème de santé publique.
Bull Acad Nat Med 2000;**184**(4):737-750.
24. BOUSSETA K, PONTVERT C, KARILA C et coll.
Les réactions d'hypersensibilité au paracétamol chez l'enfant.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2004;**44**:523-526.
25. BREATHNACH SM et HINTER H.
Réactions cutanées médicamenteuses.
Paris : Arnette, 1993.
26. CASAMAJOR P.
La prescription en pratique quotidienne.
Cah Prothèse 2003;**6**(Hors-série):3-4.
27. CHOSIDOW O.
Exanthèmes médicamenteux.
Rev Prat 2000;**50**:1310-1314.
28. CLEARY J, CHAPMAN S, SWIATLO E et KRAMER K.
High purity amphotericin B.
J Antimicrob Chemother 2007;**60**(6):1331-1240.
29. COURRIER B.
Antalgiques, lutter contre la douleur.
Cah Prothèse 2003;**6**(Hors série):27-40.
30. DAVID B.
De la synthèse des IgE aux syndromes allergiques.
Rev Prat 1996;**46**(8):935-941.
31. DELEAU V et ZAWADZK I.
Iatrogenic dysgueusia.
J Clin Pharmacol 1999;**118**(3):203-212.
32. DEMOLY P.
Allergies médicamenteuses, conduite pratique du diagnostic.
Communication présentée lors de la 5^{ème} journée d'allergologie de l'ANAP (Association Nationale des Allergologues Privés) : Alger, mai 2005.
33. DEMOLY P.
Allergie et intolérance (pseudo allergie) aux médicaments.
In : GUILLOUX L, BIENVENU J et KAISERLIAN D, ed. Allergie aux médicaments, tests immuno-biologiques.
Paris : John Libbey Eurotext, 2006:47-52.

34. DEMOLY P, BOUSQUET J, GODARD P et MICHEL FB.
Actualités des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments anti-retroviraux.
Bull Acad Natle Med 2000;**184**(4):761-774.
35. DEMOLY P, HILLAIRES-BUYS D et RAISON P.
Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses.
Med Sci 2003;**3**:327-336.
36. DEMOLY P, MEYNADIER J et BOUSQUET J.
Choc anaphylactique : étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement.
Rev Prat 1998;**48**:2169-2171.
37. DROUET M.
Les tests biologiques dans le diagnostic de l'allergie aux médicaments.
In : GUILLOUX L, BIENVENU J et KAISERLIAN D, ed. Allergie aux médicaments, tests immuno-biologiques.
Paris : John Libbey Eurotext, 2006:53-58.
38. DUTAU G.
Allergologie. 2^e ed.
Paris : Masson, 2006.
39. FABRE C, VALFREY J, ALT M et coll.
Réaction anaphylactique après ingestion de faibles doses de morphine et de codéine.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003;**43**:195-198.
40. FEKI A.
L'allergie en odonto-stomatologie.
Chir Dent Fr 1997;**67**(861):52-54.
41. GARCIA-RUBIO I, MARTINEZ-COCERA C, SANTOS-MAGADAN S et coll.
Hypersensitivity reactions to metronidazole.
Allergol Immunopathol 2006;**34**(2):70-72.
42. GHISLAIN PD, WIART T, BOUMASSOUN N et coll.
Toxidémie au tramadol.
Ann Dermatol Venereol 1999;**126**:38-40.
43. GROSSHANS E.
Urticaires médicamenteuses.
Rev Prat 2000;**50**:1305-1309.
44. GUY C.
Pharmacologie des bêta-lactamines.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:99-106.

45. HERMAN D.
Urgences allergiques.
Rev Prat 1996;**46**:981-985.
46. HUGLY C.
Sédatifs. Patients anxieux : que leur prescrire ?
Cah Prothèse 2003;**6**(Hors série):23-26.
47. HULST KV, PARERA-AMER E, JACOBS C et coll.
Allergic contact dermatitis from transdermal buprenorphine.
Contact Dermatitis 2008;**59**(6):366-369.
48. LAURENT I, RIVIERE F, AUGUSTIN P et coll.
Urgences médicales au cabinet dentaire.
Inf Dent 2008;**90**(21):1176-1188.
49. LEPOITTEVIN JP.
Chimie des bêta-lactamines.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:107-115.
50. LEPOITTEVIN JP.
Dermatite allergique de contact aux corticoïdes.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;**42**:64-70.
51. LEYNADIER F.
Allergies médicamenteuses.
Rev Prat 1996;**46**(8):955-960.
52. MALE D.
Immunologie. Aide mémoire illustré.
Paris : Masson, 2005.
53. MARGUERY MC.
La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 1998;**38**:394-400.
54. MARGUERY MC.
Photodermatoses médicamenteuses.
Rev Prat 2000;**50**:1315-1319.
55. MAZOIT JX.
Techniques d'analgésie conventionnelle : morphiniques et non morphiniques. Indications, effets indésirables et surveillance.
Ann Fr Anesth Reanim 1998;**17**:573-584.
56. MICHEL M, DOMPMARTIN A, SZCZURKO C et coll.
Eczematous-like drug eruption induced by synergists.
Contact Dermatitis 1996;**34**:86-87.

57. MICU E, VERVLOET D et BIRNBAUM J.
Choc anaphylactique à l'augmentin chez une patiente présentant des tests cutanés et un test de provocation négatif à l'amoxicilline.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2006;**46**:9-13.
58. MOLKOU P.
Actualité en allergologie.
Actual Odontostomatol (Paris) 2001;**213**:79-93.
59. MONNERET-VAUTRIN DA et BEAUDOIN E.
Guide du praticien en immunoallergologie.
Paris : Masson, 1994.
60. MUSTER D.
Thérapeutique médicale buccodentaire : moyens et méthodes.
Paris : Masson, 2004.
61. PALLARDY M, KERDINE S et LEBREC H.
Aspects fondamentaux de l'allergie médicamenteuse.
Bull Acad Chir Dent 1996;**42**:91-93.
62. PECQUET C.
Pseudoallergie et flush aux corticoïdes.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;**42**:61-63.
63. PETRUS M et LASSU-GILLET A.
Allergie à l'érythromycine et la josamycine chez un enfant.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2006;**46**:29-30.
64. PERRIN D, AHOSSI V, LARRAS P et PARIS M.
L'urgence en odontologie.
Paris : Masson, 2005.
65. PERRONE C.
Maladies infectieuses. Volume 1. Collection intermed.
Paris: Doin, 1999.
66. PICHLER WJ.
Delayed drug hypersensitivity reactions.
Ann Intern Med 2003;**139**:683-693.
67. PICHLER WJ.
Immune mechanism of drug hypersensitivity.
Immunol Allerg Clin N Am 2004;**24**(3):373-397.
68. PONTVERT C.
Les réactions d'hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:143-152.

69. PONTVERT C.
Valeurs diagnostiques et prédictives des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2006;**46**:14-28.
70. PONTVERT C.
Grands principes du diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux médicaments et substances biologiques.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2007;**47**:292-297.
71. PONTVERT C, LEBOURGEOIS M, SCHEINMANN P et PAUPE J.
Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 1999;**39**(6):455-467.
72. PONTVERT C et SCHEINMANN P.
Grands principes du diagnostic des réactions d'hypersensibilités immédiates aux médicaments et substances biologiques.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:71-82.
73. PONTVERT C et SCHEINMANN P.
Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et AINS.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2006;**46**:576-583.
74. PONTVERT C et SCHEINMANN P.
Réactions allergiques et pseudoallergiques aux médicaments et substances chez l'enfant.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2007;**47**:355-367.
75. POSZEPCZYNSKA-GUIGNE E, VIGUIER M, ASSIER H et coll.
Pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par des médicaments à faible adsorption intestinale : l'acarbose et la nystatine.
Ann Dermatol Venereol 2003;**130**(4):439-442.
76. PRALADIER A, VINCENT D, CAUVAIN A et coll.
Accoutumance à l'ambisome.
Rev Fr Allergol Immunol Clin 2005;**45**:324-327.
77. RAGOT JP.
Antibiothérapie et antibioprofylaxie, le point sur les dernières recommandations.
Cah Prothèse 2003;**6**(Hors série):13-22.
78. RAGOT JP.
La pénicilline en stomatologie.
Actual Odontostomatol (Paris) 1997;**197**:35-55.
79. ROCHE Y et CASAMAJOR P.
Antibiotiques : les connaître pour une prescription efficace.
Cah Prothèse 2003;**6**(Hors série):5-12.

80. ROUJEAU JC.
Syndrome d'hypersensibilité-Lyell.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:205-210.
81. ROUJEAU JC.
Toxidermies bulleuses.
Rev Prat 2000;**50**:1320-1323.
82. ROUJEAU JC, BONNETBLANC JM, SCHMUTZ JL et coll.
Toxidermies médicamenteuses.
Ann Dermatol Venereol 2002;**129**:2S163-2S169.
83. SCHMUTZ JL, BARBAUD A et TRECHOT P.
Réaction anaphylactique au métronidazole.
Ann Dermatol Venereol 2009;**136**(10):759-764.
84. SIXOU M.
Prescrire en odontologie.
Paris : CDP, 2005.
85. TOURNEMELLE R.
Anti-inflammatoires : stratégies thérapeutiques.
Cah Prothèse 2003;**6**(Hors série):49-53.
86. VAILLANT L.
Mécanisme des réactions cutanées aux médicaments.
Rev Prat 2000;**50**:1294-1299.
87. VAILLANT L et MACHET L.
Actualités sur les toxidermies.
In : NICOLAS JF, THIVOLET J et COUSIN F, ed. Immunologie clinique et allergologie.
Paris : John Libbey Eurotext, 2002:191-203.
88. VAILLANT L, MARTIN L et MACHET L.
Physiopathologie des toxidermies.
Ann Dermatol Venereol 1998;**125**:807-815.
89. VAN DER BREMPT X.
Urgence en allergologie.
Revue de médecine générale 2008;**250**:70-74.
90. VERVLOET D, PRADAL M et BIRNBAUM J.
Allergies médicamenteuses.
Paris : Medecine-Sciences Flammarion, 2003
91. VIDAL.
Vidal©2009. Le dictionnaire.
Issy-les-moulineaux : Vidal, 2009.

92. WECHSLER J, COURVILLE P et CRIBIER B.
Pathologie cutanée non tumorale.
Paris : Elsevier, 2005.
93. YALA D et MERAD S.
Classification et mode d'action des antibiotiques.
Med Maghreb 2001;**91**:1-8.
94. YASUKAWA K et ARRETTO CD.
Du bon usage des antibiotiques en odontologie.
Inf Dent 2002;**84**(10):1-8.
95. WEILL B et BATTEUX F.
Immunopathologie et réactions inflammatoires.
Paris : de Boeck, 2003.

SHINODA (Marie). –Les allergies médicamenteuses au cabinet dentaire.
-125 f.; ill. ; tabl. ; 95 ref.; 30 cm. (Thèse: Chir. Dent. ; Nantes; 2009)

RESUME : Dans sa pratique quotidienne, l'odontologiste est amené à prescrire de nombreux médicaments. Il peut donc être confronté aux effets indésirables de ceux-ci, et aussi à diverses manifestations de nature allergique, bien moins connues, et souvent peu prévisibles. Ainsi, la complexité physiopathologique des maladies allergiques médicamenteuse, leur difficulté de diagnostic et leurs manifestations multiples, sont différentes raisons expliquant la crainte qu'elles inspirent. Il est donc indispensable que les odontologistes soient bien informés sur la prévention et le dépistage des allergies médicamenteuses, sur leurs manifestations cliniques, ainsi que sur les possibles réactions pouvant être causées par leurs prescriptions. La connaissance de ces maladies permet aux chirurgiens dentistes, de pouvoir, dans les situations où ils le peuvent, soit être immédiatement efficaces dans leurs thérapeutiques, soit contribuer à une meilleure qualité de soin en orientant certains patients vers un avis spécialisé.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : ODONTOLOGIE

MOTS CLES MESH :

Allergie médicament – drug hypersensitivity.
Dentisterie – dentistry.
Médicaments – drugs.
Ordonnance médicale médicament – prescriptions, drug.
Immunologie – immunology.

JURY :

Président : Professeur Alain JEAN
Directeur : Docteur Léon-Philippe CLERGEAU
Assesseur : Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD
Assesseur : Docteur Yann DUBREIL

ADRESSE DE L'AUTEUR :

26, rue Jean Jaurès, 44000 Nantes
marie_shinoda@hotmail.com