

# ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES – QUE DOIT SAVOIR LE PÉDIATRE?

Felicitas Bellutti Enders, Michèle Roth, Samuel Roethlisberger



Felicitas Bellutti Enders



Michèle Roth



Samuel Roethlisberger

## Introduction

De nombreux enfants portent l'étiquette d'allergie médicamenteuse et cela peut avoir des conséquences à vie pour le patient, mais aussi pour l'ensemble de la société: un choix limité de traitements, potentiellement moins efficaces ou favorisant le développement de résistances, sans compter un impact économique plus élevé. Cependant, la plupart des enfants tolèrent en fait le médicament en cause lorsqu'ils sont réexposés lors d'un test de provocation orale (TPO) et ne sont donc pas allergiques. Le domaine des hypersensibilités médicamenteuses fait l'objet de nombreuses recherches mais des études précises sur leur épidémiologie et sur les outils diagnostiques font encore défaut chez l'enfant. Le TPO reste un moyen diagnostique essentiel chez les enfants présentant des réactions cutanées sans critère de gravité. Ces dernières années, la société européenne d'allergologie et d'immunologie clinique a publié des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes chez les enfants, que sont les réactions aux bêtalactamines, aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), aux antiépileptiques et aux vaccins. C'est ce que nous proposons d'aborder dans cet aperçu.

## Définition et classification

Un effet indésirable médicamenteux (EIM) a été défini comme suit par l'OMS : une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour modifier une fonction physiologique<sup>1</sup>.

Les EIM sont généralement classés en 2 types: les réactions de type A et les réactions de type B (voir figure 1). Les réactions de type A sont dose-dépendantes et sont la conséquence prévisible d'un effet pharmacologique connu du médicament, comme par exemple la diarrhée lors de la prise de co-amoxicilline. Environ 80% des réactions chez l'enfant entrent dans cette catégorie. Les réactions de type B sont moins fréquentes, indépendantes de la dose, non prévisibles et non expliquées par l'action pharmacologique du médicament<sup>2</sup>.

Les hypersensibilités médicamenteuses (HM) appartiennent aux réactions de type B et ressemblent cliniquement à des réactions allergiques. Les allergies médicamenteuses (AM) sont quant à elles des HM pour lesquelles un mécanisme immunologique défini a pu être démontré. Cliniquement, on distingue les réactions immédiates, survenant dans les 1 à 6 premières heures après la prise du médicament, des réactions non-immédiates, qui peuvent se manifester à tout moment après la première heure suivant la prise initiale. Les allergies aux médicaments sont classées selon Gell et Coombs en type I (anticorps IgE spécifiques aux médicaments), type II (réaction cytotoxique due aux anticorps IgG spécifiques aux médicaments), type III (réactions dues à des complexes immuns) et type IV (réactions tardives médiées par les défenses cellulaires) (figure 2).

Les études épidémiologiques pour les EIM, HM et AM sont rares et ne distinguent généralement pas les réactions de type A et de type B. La prévalence des

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2022.2.1>

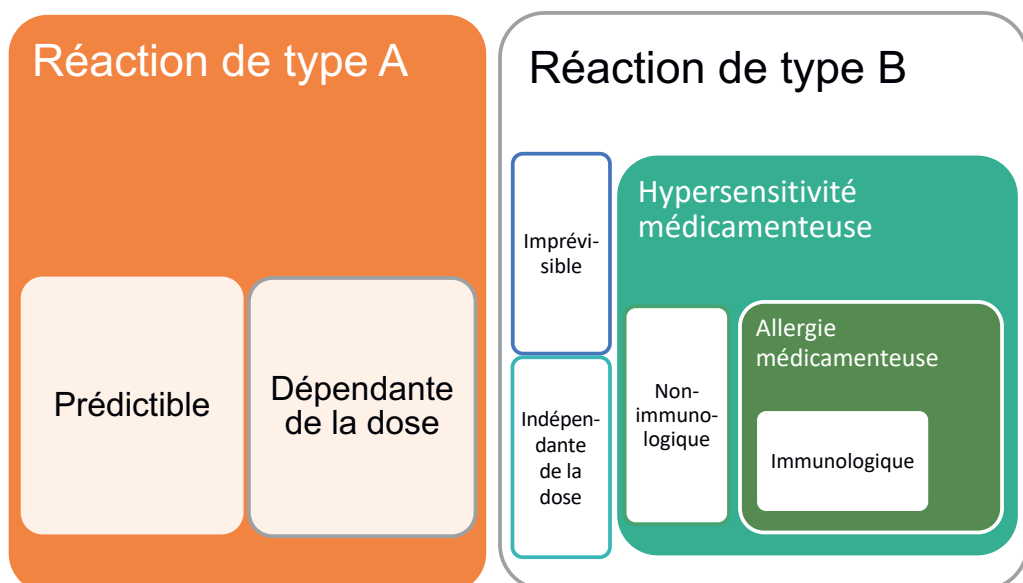


Figure 1. Modifié d'après Park et al. (Park & Suh, 2020)

Correspondance:  
felicitas.belluttienders  
@ukbb.ch

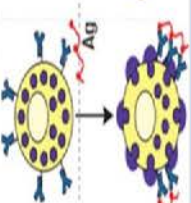
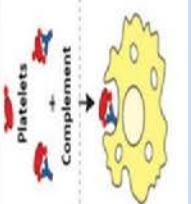
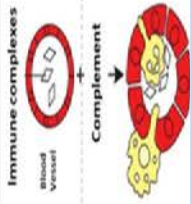
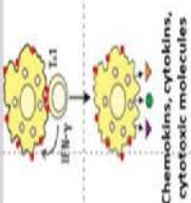
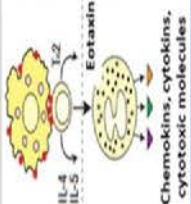
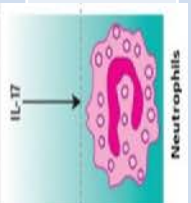
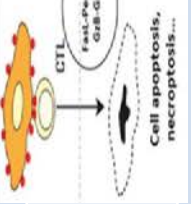


Réactions d'hypersensibilité									
Type	Type I	Type II	Type III	Type IV		CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	Cytotoxique CD8
Réponse immunitaire	IgE	IgG	IgG						
Cellules	Mastocyte	Complément, macrophage, cellules NK	Complément, macrophage			Macrophage	Eosinophile	Neutrophile	Cytotoxicité
Mécanisme									
Maladies	Urticaire (de contact)	Pemphigus, pemphigus bulloïde	Vasculite/vasculrite	Psoriasis, dermatite de contact allergique	Dermatite atopique	Psoriasis	Dermatite atopique	Psoriasis	dermatite de contact allergique exanthème fixe médicamenteux
Allergie médicamenteuse	Anaphylaxie	Cytopénies induites par les médicaments	Vasculite/vasculrite induites par les médicaments	DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), exanthème	DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)	PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée)	NET (Nécrolyse toxique-épidermique), exanthème fixe médicamenteux		
Chronologie du début des symptômes	1-6 heures après prise du médicament	5-15 jours après le début du traitement	7-21 jours après le début du traitement	1-21 jours après le début du traitement	2-6 jours après le début du traitement	1-2 jours après le début du traitement	2-6 jours après le début du traitement	1-2 jours après le début du traitement	4-28 jours après le début du traitement

Figure 2. Réactions d'hypersensibilité, modifié d'après Villani et al. et Baminikar (Bamanikar, 2016; P. Villani et al., 2018)

EIM auto-déclarés est plus rare chez les enfants que chez les adultes, allant de 2,9% à 16,8%<sup>3-5</sup>.

Après évaluation diagnostique, la proportion d'AM confirmées se situe entre 0,11 et 4%<sup>6-8</sup>.

Les médicaments le plus souvent à l'origine d'EIM reflètent également ceux les plus fréquemment utilisés en pédiatrie: les antibiotiques (en particulier l'amoxicilline), les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS, paracétamol et ibuprofène), les antiépileptiques et les vaccins.

### Manifestations cliniques

Chez les enfants, la peau est l'organe-cible le plus fréquemment rapporté, suivi par les troubles gastro-intestinaux<sup>6, 7, 9-12</sup>. Les exanthèmes maculopapuleux et les urticaires représentent les plus fréquentes des manifestations cutanées mais on observe également des angioedèmes ou des exanthèmes médicamenteux fixes<sup>12-14</sup>. Les symptômes gastro-intestinaux incluent les nausées, vomissements, la diarrhée ou la constipation. Les symptômes respiratoires isolés se manifestent surtout lors de l'utilisation d'AINS, mais peuvent également se présenter lors de réactions anaphylactiques qui restent néanmoins rares. La littérature décrit qu'environ 5-25% des anaphylaxies sont induites par des AM, particulièrement chez les enfants plus âgés, les AINS étant les plus fréquemment responsables de ces réactions<sup>15, 16</sup>. D'autres symptômes tels que céphalées, léthargie, toux, palpitations et arthrites sont également rapportés (tableau 2).

Les allergies cutanées graves de type retardées (toxidermies graves) sont des réactions plus rares mais potentiellement mortelles et incluent la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systématiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET)<sup>17-19</sup>.

Une association HLA, en particulier HLA-A\*02:01, HLA-A\*24:02 et A\*51.01, a été décrite dans une population iranienne et a montré un risque accru d'effets

secondaires cutanés graves. La pathogenèse n'est pas encore élucidée mais on suppose une activation des cellules T cytotoxiques<sup>17-19</sup>. La présentation clinique peut être très variable mais la plupart de ces tableaux cliniques se caractérise par un temps de latence prolongé entre la prise du médicament et l'apparition des premiers symptômes. Il atteint environ 3 semaines pour le DRESS et 4 à 6 jours pour le SJS/TEN. L'atteinte de la surface cutanée est la plus importante en cas de DRESS mais les muqueuses sont généralement épargnées et la guérison se fait sans cicatrisation. Chez les patients SJS et TEN, la surface touchée est moins importante (jusqu'à 30% dans la TEN) mais les muqueuses sont le plus souvent impliquées. L'approche thérapeutique se base sur l'éviction du médicament causal, la mise en place de traitements de soutien et sur l'instauration rapide d'un traitement anti-inflammatoire à base de corticostéroïdes.

### Médications en cause les plus fréquentes pour une allergie médicamenteuse

Les causes les plus fréquentes d'AM chez les enfants sont les bêtalactamines, les AINS et les vaccins.

Dans la prochaine section, ces 3 groupes seront abordés séparément ainsi que le sujet actuel des réactions aux vaccins anti-COVID.

### Antibiotiques bêta-lactames

Les antibiotiques de la famille des BL sont constitués de deux classes principales que sont les pénicillines et les céphalosporines. Ils partagent la particularité de posséder un anneau bêtalactame au niveau de leur structure moléculaire, qui est à l'origine de leur activité antimicrobienne. Sur ce noyau sont disposées des chaînes latérales, principalement responsables des réactions d'ordre allergique.

Ils font partie des traitements antibiotiques les plus largement prescrits en pédiatrie, notamment l'amoxicilline qui représente environ 2/3 des prescriptions en ambulatoire<sup>20</sup>. De par leur fréquente utilisation, ils sont également à l'origine de la plus haute prévalence d'hypersensibilité médicamenteuse (HM) dans cette population. En pédiatrie ambulatoire, la

Réactions immédiates	Réactions non-immédiates
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Démangeaisons palmo-plantaires, génitales, auriculaires ou du cuir chevelu</li> <li>• Atteinte ORL: rhinorrhée, éternuements</li> <li>• Atteinte oculaire: conjonctivite Atteinte respiratoire: toux, wheeze, dyspnée, dysphonie</li> <li>• Atteinte intestinale: dysphagie</li> <li>• Atteinte circulatoire: hypotension, vertiges, perte de connaissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte faciale intense</li> <li>• Lésions cibles atypiques (érythème polymorphe)</li> <li>• Lésions bulleuses</li> <li>• Pustulose étendue</li> <li>• Peau douloureuse</li> <li>• Atteinte des muqueuses</li> <li>• Lymphadénopathie généralisée</li> <li>• Elévation des enzymes hépatiques ou troubles de la fonction rénale</li> <li>• Fièvre &gt; 38,5 °C</li> <li>• Anomalies hématologiques: anémie, granulocytopenie, thrombocytopenie, neutrophilie, éosinophilie, hypocomplémentémie</li> <li>• Hépatite, néphrite, pneumonie</li> </ul>

Tableau 2. Critères de gravité lors de l'évaluation d'une allergie aux bêtalactamines (BL)

## Formation continue

prévalence auto-déclarée d'allergie aux BL chez l'enfant varie de 1.7 à 5.2 %, la plus fréquemment rapportée étant l'amoxicilline<sup>21</sup>). La fréquence des allergies avérées est cependant bien plus faible avec des estimations allant de 0.11 à 4%<sup>6-8</sup>). De nombreux enfants considérés à tort comme allergiques sont ainsi soumis à des évictions médicamenteuses inutiles et parfois délétères, ce qui souligne l'importance d'une évaluation allergologique approfondie.

La présentation clinique des HM est très variable, pouvant aller d'une éruption maculopapuleuse ou d'une urticaire d'apparition tardive à des manifestations potentiellement fatales telles que l'anaphylaxie ou des allergies cutanées graves de type retardées (toxidermie grave). La plupart des réactions restent cependant bénignes, se limitant à une éruption cutanée isolée, sans signe de gravité (*tableau 1*).

L'approche diagnostique se fonde sur les mêmes principes que ceux appliqués chez l'adulte. Elle débute ainsi toujours par une anamnèse détaillée, l'exécution d'un bilan cutané ou de tests in vitro (si disponibles) puis l'exécution d'un TPO lorsqu'il est indiqué en vue d'un diagnostic définitif (*Figure 3*).

Dans la pratique, il existe cependant quelques particularités pédiatriques; les facteurs de risque, comorbidités et diagnostics différentiels sont en effet très différents en fonction de l'âge. Les infections virales et bactériennes avec exanthèmes, principaux diagnostics différentiels de l'HM, sont en effets beaucoup plus fréquents chez les jeunes enfants. De plus, les tests cutanés, en particulier les IDT, sont douloureux et plus difficiles à exécuter dans cette population.

Lors de l'évaluation diagnostique, il convient de distinguer les réactions immédiates qui surviennent généralement dans l'heure suivant la dernière prise, des réactions retardées dont le délai d'apparition varie d'une heure à plusieurs jours (max 72h).

### Réactions immédiates

Les réactions immédiates sont rares, en particulier chez l'enfant<sup>15</sup>). Leur diagnostic repose essentiellement sur l'exécution d'un bilan cutané à lecture immédiate (notamment les IDR). En cas de bilan négatif, un TPO en milieu hospitalier représente le gold-standard en vue d'un diagnostic définitif. En cas d'antécédents sévères ou lorsque les tests cutanés sont contre-indiqués, un bilan in-vitro par dosage des IgE spécifiques<sup>22</sup>) ou par test d'activation des basophiles<sup>23</sup>) peut constituer une étape intermédiaire et ainsi limiter le recours aux TPO<sup>24</sup>).

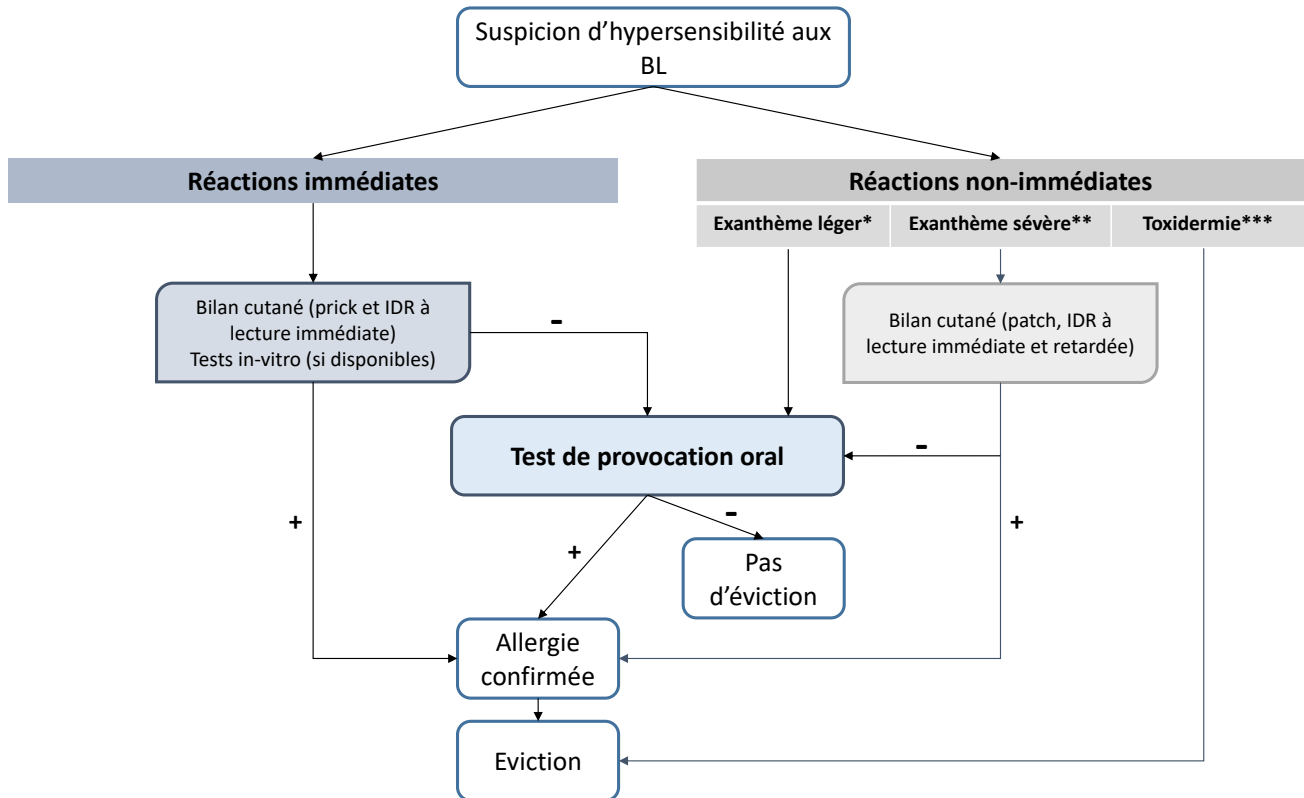
### Réactions non-immédiates

La plupart des réactions non-immédiates sont caractérisées par un exanthème maculopapuleux ou une urticaire d'apparition tardive. En absence de signe de gravité, le diagnostic repose sur un TPO sans recours à un bilan cutané préalable. Divers protocoles de provocation ont été proposés sur une période d'exposition allant de 1 à 10 jours, sans consensus quant au protocole optimal. Compte tenu du fait que la durée du protocole de provocation n'a pas d'incidence significative sur sa valeur prédictive négative, un test de provocation en une seule dose semble suffisant pour le diagnostic d'une allergie aux BL chez l'enfant, et permet de réduire la durée d'exposition aux antibiotiques<sup>25</sup>).

Manifestation clinique	Exemples de médicaments en cause
Présentation dermatologique	
Exanthème maculopapulaire	BL-antibiotique (surtout aminopénicillines), Glycopeptide, AINS, antiépileptique, vaccins
Urticaire, prurit, erythème	BL-antibiotique, AINS, paracétamol, vaccins, myorelaxants
Angio-oedème	AINS
Exanthème fixe médicamenteux	AINS, paracétamol
Toxidermies graves	
PEAG	BL-antibiotique
DRESS	Antiépileptique, BL-antibiotique
SJS/NET	BL-antibiotique, antiépileptique (carbamazépine), macrolide, paracétamol, AINS, sulfonamide
Anaphylaxie	BL-antibiotique, AINS, vaccins, myorelaxants
Maladie sérique	Céfaclor, sulfonamide

AGEP - Pustulose exanthématique aiguë généralisée, BL – bêta-lactamines, DRESS - réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, SJS - syndrome de Stevens-Johnson, NET nécrolyse épidermique toxique

**Tableau 1.** Manifestations cliniques et médicaments en cause (modifié d'après: *Drug allergy in Children - What should we know? Park & Suh, 2020*)



- \* Exanthèmes cutanés isolés ou urticaires d'apparition tardive, sans critère de gravité (voir tableau). En cas de doute, des tests cutanés doivent être envisagés avant la réalisation d'un test de provocation médicamenteuse.
- \*\* Exanthèmes plus sévères par leur extension cutanée ou durée d'évolution, associés à des complications ou critères de gravité
- \*\*\* Pustulose exanthématique aiguë généralisée, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique. Dans des cas particuliers, des tests cutanés peuvent être envisagés pour l'identification du médicament incriminé lorsque plusieurs traitements étaient en cours.

**Figure 3.** Algorithme de prise en charge des enfants avec suspicion d'allergie aux bêta-lactamines (BL).

Dans le cas de réactions plus sévères, un bilan cutané (IDR et patch) reste requis, avec une lecture retardée à 48-72h. Le TPO n'est alors effectué qu'en cas de bilan cutané négatif.

La présence d'une histoire compatible avec une toxidermie grave conduit généralement à l'éviction médicamenteuse stricte. En cas d'incertitude diagnostique, un bilan cutané peut dans de rares situations être proposé après une évaluation allergologique spécialisée.

### AINS

L'utilisation des AINS est largement répandue en pédiatrie pour le traitement des douleurs, de la fièvre ou comme anti-inflammatoire<sup>26-28</sup>.

La prévalence d'HM aux AINS est de l'ordre de 0,6% à 5,7% dans la population générale et est estimée à environ 0,5% chez les enfants<sup>29</sup> (M. I. Kidon & See, 2004). Les AINS semblent cependant plus souvent responsables de réactions graves, y compris anaphylactiques<sup>15, 30, 31</sup>.

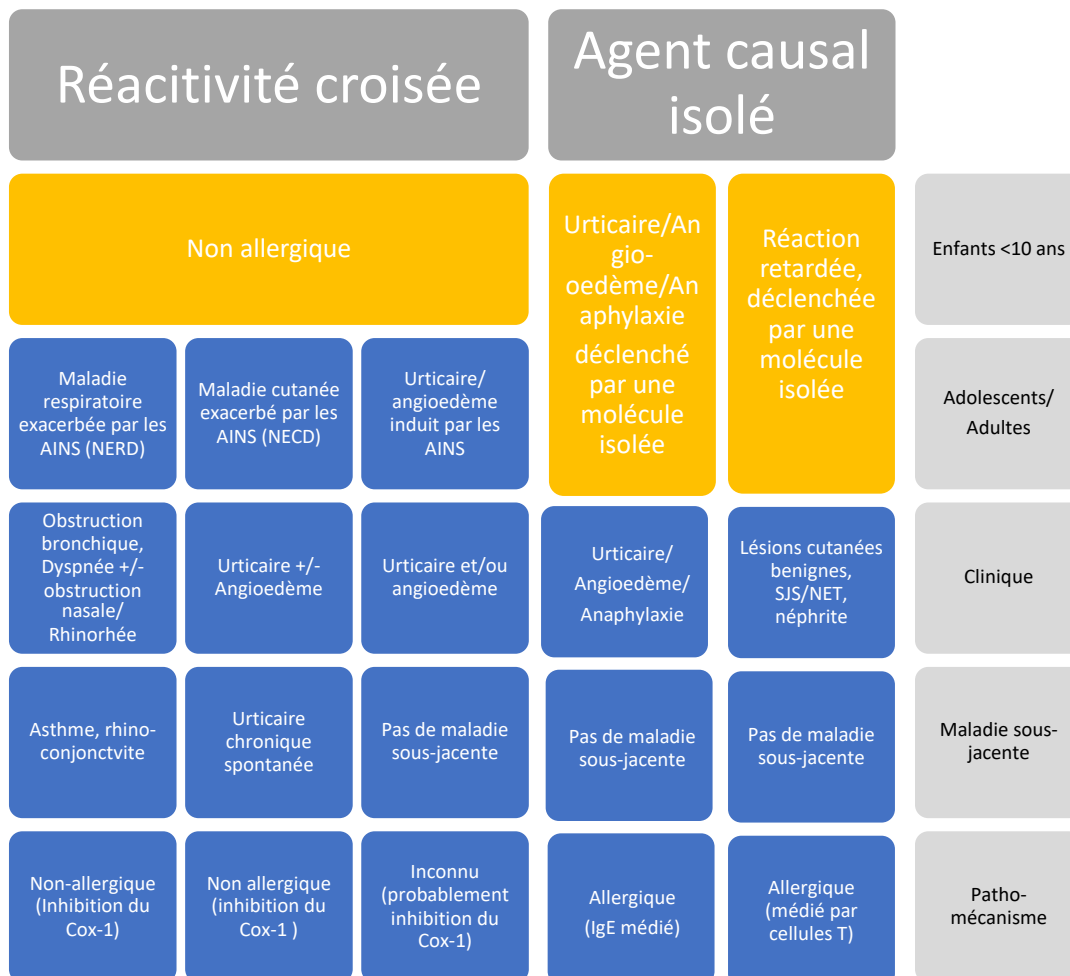
L'HM aux AINS est généralement classée en 2 grands groupes, qui se distinguent par leur présenta-

tion clinique, la présence ou non d'une réactivité croisée entre diverses molécules ainsi que par le mécanisme de la réaction, sa chronologie et la présence de maladies sous-jacentes (voir figure4).

Selon la prise de position de l'EAACI en 2018, les enfants de moins de 10 ans semblent présenter principalement des réactions à médiation non-immunologique, avec une réactivité croisée élevée (c'est-à-dire que plusieurs COX-1 inhibiteurs sont concernés), qui sont souvent renforcées par des cofacteurs tels que l'activité physique ou les infections<sup>32</sup>. Chez les enfants de plus de 10 ans, les réactions semblent être similaires à celles de l'adulte.

Selon les dernières recommandations, les TPO représentent le gold-standard du diagnostic d'une hypersensibilité non-allergique aux AINS (HM-AINS) chez les enfants. Pour la prise en charge, un diagnostic et une classification précises sont requis et une médication alternative doit être proposée. Comme il s'agit le plus souvent de formes à réactivité croisée chez les enfants de moins de 10 ans, des TPO avec des alternatives thérapeutiques sont souvent nécessaires. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, comme le célécoxib, peuvent être utilisés à partir d'un poids

# Hypersensitivité aux AINS



AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens, SJS syndrome de Stevens Johnson, NET nécrolyse épidermique toxique, NERD – NSAID’s exacerbated airway disease, NECD - NSAID’s exacerbated cutaneous disease, NIUA - NSAID-s induced urticaria/angioedema

Figure 4. Hypersensitivités aux NSAID, modifié d’après Kidon et al., 2018

corporel de 25 kg, même s’ils ne sont pas validés dans cette tranche d’âge.

## Vaccination

La vaccination est l’un des outils médicaux les plus efficaces et les moins coûteux pour prévenir les maladies infectieuses. Les effets indésirables dus aux vaccins peuvent également être classés en réactions allergiques (médiées ou non par les IgE) et non allergiques, ces dernières étant fréquentes et comprenant principalement de la fièvre et des douleurs au site d’injection<sup>33</sup>.

Les réactions allergiques aux vaccins sont rares et le risque d’anaphylaxie post-vaccinale est estimé à 1,31 pour 1 million de doses<sup>34</sup>.

Les allergènes potentiels sont le plus fréquemment des additifs ou des substances qui se retrouvent dans le vaccin suite à une contamination lors du pro-

cessus de fabrication. Les antigènes microbiens sont plus rarement à l’origine d’une réaction.

Les désinfectants utilisés avant la vaccination, le latex contenu par exemple dans le bouchon de l’ampoule, les conservateurs comme le formaldéhyde ou les stabilisants comme la gélatine ou le polysorbate peuvent entraîner des réactions de type immédiat mais également une dermatite de contact<sup>35</sup>.

La protéine d’œuf de poule est l’allergène le plus couramment utilisé dans le processus de fabrication des vaccins et représente un risque potentiel pour les patients allergiques à cette protéine. Les vaccins les plus courants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), la rage, l’encéphalite à tique (produits dans des cultures cellulaires de fibroblastes de poulet) et les vaccins contre la grippe (produits dans des œufs de poule incubés) en contiennent néanmoins des quantités infimes et ne constituent ainsi pas une

contre-indication à la vaccination. Les patients allergiques aux protéines d'œufs de poule peuvent donc être inoculés avec ces vaccins sans précaution particulière<sup>36, 37</sup>.

Des quantités plus importantes de protéines d'œufs de poule peuvent être retrouvées dans les vaccins contre la fièvre jaune (0,13-0,61µg/ml, produits dans des œufs de poule incubés). Une vaccination fractionnée (10% puis 90%) constitue une méthode sûre pour administrer un tel vaccin chez ces patients<sup>38</sup>.

Les réactions allergiques post-vaccinales peuvent se présenter sous forme de réactions locales y compris sévères, de réactions de type immédiat ( $\leq 4$  heures) ou de réactions tardives. Les réactions locales importantes, les réactions immédiates légères (grade I) ou les réactions tardives ne constituent pas une contre-indication à la poursuite de la vaccination. Chez les patients ayant présenté des réactions immédiates surtout les plus sévères (grade II-IV), des investigations allergologiques plus approfondies sont indiquées, un bilan peut également être discutée en cas de réaction légères. Elles incluent un bilan cutané pour le vaccin et ses composants, et le cas échéant, un dosage des IgE spécifiques pour les adjuvants (gélatine, latex, chlorhexidine, ovalbumine) et la détermination des anticorps vaccinaux. Si une vaccination supplémentaire est indiquée, une vaccination fractionnée (en 2 à 6 étapes) peut être effectuée sous surveillance avec des soins d'urgence appropriés<sup>39</sup>.

On a pu craindre d'autre part que la vaccination puisse provoquer des allergies. Différentes études se sont penchées sur cette hypothèse et Ankermann et al. les résume de manière claire. Il n'existe aucune preuve que les vaccins provoquent une dermatite atopique, une rhinoconjonctivite allergique ou de l'asthme. Les enfants atopiques peuvent donc être vaccinés de la même manière que les enfants non atopiques<sup>35</sup>.

### Sujet d'actualité: Réactions vaccinales à l'ARNm (vaccins ARNm SARS-CoV2)

Les vaccins à ARNm COVID-19 constituent un moyen d'action important dans la lutte contre la pandémie actuelle. Chez les adultes, jusqu'à 2,2% de réactions allergiques sont survenues après l'injection de la première dose de vaccin ARNm, mais les réactions allergiques sévères sont restées rares<sup>40</sup>.

Depuis janvier 2022, le vaccin BNT162b2 Covid-19 (Comirnaty de BioNTech/Pfizer) est autorisé en Suisse chez les enfants de 5 à 11 ans. Aucune réaction allergique grave n'a été observée au cours de l'étude de sécurité. Sur un total de 2268 sujets, 4 ont développé un exanthème non compliqué potentiellement causé par le vaccin.

Les mécanismes immunologiques évoqués sont des réactions IgE-médiées à des composants tels que le polyéthylène glycol (PEG), des réactions non IgE-médiées au PEG ou une activation des mastocytes médiée par les nanoparticules lipidiques (LNP) ou le complément<sup>41</sup>.

Les réactions allergiques sévères restent à ce jour une contre-indication à la poursuite de la vaccination par ARNm chez l'enfant. Conformément à la procédure en cas de réactions allergiques sévères, les patients ayant présenté un antécédent de réaction de grade II-IV après une vaccination par ARNm Covid-19 doivent faire l'objet d'une évaluation allergologique approfondie. Une vaccination fractionnée (en 2-5 étapes) a été proposée avec un bon profil de sécurité chez l'adulte<sup>40-43</sup>.

### Diagnostic

Le diagnostic d'une AM se fonde sur une anamnèse détaillée et un bilan allergologique diagnostique correspondant.

### Anamnèse

L'anamnèse approfondie et l'examen physique sont des outils essentiels pour le diagnostic d'une AM. L'histoire médicale chez l'enfant est généralement basée sur les déclarations des parents ou des soignants, qui donnent parfois des descriptions subjectives ou exagérées. Un autre problème récurrent vient de l'imprécision des données rapportées en lien avec le délai entre la réaction et la première évaluation allergologique. Les informations suivantes sont importantes dans l'évaluation d'une AM:

- Nom exact du médicament
- Lien temporel entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes
- Nature des symptômes, y compris documentation photographique en cas de manifestations cutanées.
- Facteurs de gravité : atteinte des muqueuses, guérison avec cicatrices, desquamation, fièvre, arthrite.
- Durée des symptômes
- Thérapies reçues et tolérées après la réaction
- Des symptômes similaires sont-ils apparus même sans prise de médicaments?
- Maladies sous-jacentes?

Si l'on soupçonne une AM, le bilan allergologique doit idéalement être effectué environ 4 à 6 semaines après la régression complète des symptômes.

### Tests cutanés

Les tests cutanés pour l'AM comprennent les prick-tests cutanés (PT), les tests intradermiques (IDR) et les patch-tests<sup>13</sup>. Les PT et IDR permettent de diagnostiquer avec une bonne fiabilité les réactions IgE-médiées chez l'adulte et l'adolescent, mais leur valeur diagnostique chez l'enfant est limitée, avec une sensibilité d'environ 50% et une valeur prédictive positive de 36%<sup>12, 44-47</sup>. Les lectures tardives des IDR (après 48-72h) et la réalisation de tests épicutanés

## Formation continue

peuvent aider à identifier les réactions retardées et les EIM cutanés sévères. Néanmoins, selon les recommandations actuelles, un bilan cutané négatif n'est pas suffisant pour exclure une AM chez les enfants<sup>12, 45, 48</sup>. Il est aujourd'hui admis de renoncer aux IDR lors de réactions tardives non-complicées, en raison de leur faible sensibilité chez l'enfant et de la difficulté de réalisation en lien avec une procédure douloureuse. On recourt dans ce cas à un test de provocation oral, sans recours à un bilan cutané préalable<sup>13, 49</sup>.

### Test in vitro

Les seuls tests in-vitro disponibles en routine diagnostique pour l'HM sont le dosage des IgE spécifiques (ImmunoCAP, ThermoFisher, Uppsala, Suède), qui ne sont toutefois disponibles que pour quelques médicaments, comme l'amoxicilline, le céfclor, les pénicillines G et V. On y recourt en cas de réactions immédiates à médiation IgE, lorsque plusieurs médicaments sont potentiellement incriminés ou lorsque la réalisation de tests cutanés est contre-indiquée en raison de réactions sévères. Chez les adultes, il est également possible de réaliser un test d'activation des basophiles. Cependant, l'un comme l'autre ont une faible sensibilité (0-50% pour les IgE spécifiques, 22-55% pour la BAT en ce qui concerne les bêta-lactamines), combinée à une spécificité élevée. Les tests de stimulation lymphocytaire (LTT) peuvent également être considérés; chez l'adulte, ils présentent une sensibilité et une spécificité élevée (58-88%). Le moment de la réalisation des LTT est toujours discuté, avec une sensibilité plus élevée dans les premières semaines après la réaction (max. 3 mois après la réaction)<sup>50</sup>. Cette technique est toutefois limitée par le fait qu'elle nécessite environ 50 ml de sang et que le test ne peut pas être réalisé sous corticothérapie.

### Test de provocation orale

Les tests de provocation orale (TPO) sont aujourd'hui le gold-standard pour confirmer ou exclure une HM en cas de réactions non-complicées, le plus souvent cutanées. Différents protocoles ont été proposés chez les enfants: dose unique, doses croissantes ou encore tests de provocation sur plusieurs jours. A ce jour, il n'existe pas de protocole standardisé. La société européenne d'allergologie et d'immunologie clinique propose le protocole suivant: 1<sup>ère</sup> dose 10% d'une dose unique (adaptée au poids et à l'âge), suivie d'une dose à 50% puis 100%<sup>13</sup>. En cas de réactions sévères, la 1<sup>ère</sup> dose peut être adaptée entre 1:1000 et 1:10 000 de la dose thérapeutique. Les contre-indications aux

tests de provocation sont une infection aiguë, un asthme insuffisamment contrôlé ou une maladie sous-jacente susceptible d'entraîner des réactions plus sévères ainsi que des réactions graves mettant la vie en danger (anaphylaxie, resp. effets secondaires cutanés graves). Les tests de provocation doivent être effectués sous surveillance médicale par un personnel expérimenté.

## Conclusion

Les hypersensibilités médicamenteuses sont fréquemment suspectées en pédiatrie et concernent principalement les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que les vaccins. Le diagnostic d'allergie médicamenteuse est souvent retenu par excès, essentiellement par crainte d'une réaction anaphylactique sévère. La plupart des enfants concernés pourraient cependant être réexposés au médicament incriminé sans risque accru de réaction indésirable. Un bilan allergologique complet devrait donc être réalisé dans un délai raisonnable afin d'éviter des évictions médicamenteuses inutiles et souvent délétères.

### Abbreviations utilisées

EIM	effet indésirable médicamenteux
HM	hypersensibilités médicamenteuses
AM	allergies médicamenteuses
TPO	test de provocation orale
DRESS	Drug reaction associated with eosinophils and systemic symptoms
AGEP	acute generalized exanthematous Pustulosis
SSS	syndrome de Stevens-Johnson
NET	nécrolyse épidermique toxique
BL	betalactam
LTT	test de stimulation lymphocytaire
BAT	test d'activation des basophiles
IDR	tests intradermiques
PT	Prick-test
EEACI	Association européenne pour les allergies et l'immunologie clinique
NSAID	anti-inflammatoire non stéroïdien
NERD	NSAID's exacerbated airway disease
NECD	NSAID's exacerbated cutaneous disease
NIUA	NSAID-s induced urticaria/Angioedema

*Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.*

---

## Auteurs

Dr. med. Felicitas Bellutti Enders, Unité d'allergologie pédiatrique, UKBB, Hôpital universitaire des enfants, Bâle  
Dr. med. Michèle Roth, Unité d'allergologie pédiatrique, UKBB, Hôpital universitaire des enfants, Bâle  
Dr. med. Samuel Roethlisberger, Allergologie pédiatre, Centre médical Gland, Vaud

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.