

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 021

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Aurélié BARON
née le 16 février 1987 à Roubaix

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2015

**EVALUATION D'UN PROTOCOLE DE REINTRODUCTION
MEDICAMENTEUSE CHEZ L'ENFANT**

Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Hélène COLAS

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord le Professeur Antoine Magnan, qui m'a permis de découvrir l'allergologie, discipline passionnante.

Je remercie ma directrice de thèse, le Docteur Hélène Colas, pour sa proposition de sujet, que j'ai eu le plaisir de réaliser et pour son accompagnement lors de sa réalisation.

Je remercie le Docteur Anaïs Pipet, pour sa relecture instructive et efficace qui m'a incitée à rendre un travail plus abouti.

Je remercie les autres membres du jury, le Professeur Christèle Gras le Guen et le Professeur Mohamed Hamidou d'avoir accepté de siéger à cette thèse.

Je remercie les parents et les enfants qui m'ont accordé leur temps pour répondre à cette étude.

Je remercie le service d'hôpital de jour pédiatrique, pour son accueil.

Je remercie mon fiancé, pour sa patience et son soutien tout au long de ce projet.

Je remercie mes amis pour leur présence à mes côtés.

Je remercie mes parents pour leurs encouragements dans mes études.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
NOMENCLATURE	4
INTRODUCTION	5
I. Un peu d'histoire	6
II. Epidémiologie des allergies médicamenteuses.....	6
2.1 Généralités	6
2.2 L'allergie aux β lactamines	7
2.3 Allergies aux antibiotiques non β lactamines	7
III. Réactions allergiques aux médicaments	8
3.1 Définition	8
3.2 Classification révisée de Pichler	9
3.3 Physiopathologie de quelques réactions médicamenteuse.....	11
IV. Clinique et conduite à tenir face à une réaction allergique médicamenteuse immédiates et retardées.	12
4.1 Réaction allergiques immédiates	12
4.2 Réactions allergiques retardées	13
Les toxidermies bénignes	13
Les toxidermies graves	14
V. Exploration des allergies médicamenteuses.....	15
5.1 L'interrogatoire :.....	16
5.2 Les tests cutanés	16
5.3 La biologie.....	18
5.4 Valeur diagnostique des tests cutanés et de IgE spécifiques aux antibiotiques.....	19
5.5 Le Test de Réintroduction oral	21
VI. Éruptions chez l'enfant	23
MATERIEL ET METHODES	25
Déroulement des recrutements, calendrier.....	25
Consultation d'allergologie et Réaction initiale	25
Tests cutanés.....	26
Test de Réintroduction orale (TRO).....	27

Appels téléphoniques.....	28
Patients.....	28
Questionnaire.....	29
Analyse statistique	30
Cadre légal.....	30
RESULTAT	31
Questionnaire téléphonique	32
Reprise du traitement en fonction de la réaction initiale.....	33
Reprise du traitement en fonction du Test de réintroduction orale	33
Reprise du traitement en fonction de l'antibiotique réintroduit.....	34
DISCUSSION	35
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE.....	42

NOMENCLATURE

AGEP : *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*

AEG : Altération de l'Etat Général.

β 2CDA : Bronchodilatateur de Courte Durée d'Action.

CCPPRB : *Comité Consultatif pour la Protection des Personnes Participant à une Recherche Biologique et Médicale.*

EAACI : *European Academy of Allergology and Clinical Immunology.*

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.*

ELISPOT : *enzyme-linked immunospot.*

EMP : Exanthème Maculo-Papuleux.

ENDA : *European Network for drug Allergy.*

FEIA : *Fluoro-Enzyme-Immuno-Assay.*

HAS : Haute Autorité de Santé

ICDRG : *International Contact Dermatitis Research Group.*

IM : Intramusculaire.

IV : *Intraveineux.*

IgE : Immunoglobulines E.

NFS : Numération Formule Sanguine.

PEAG : Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée.

PCR : *Polymerase Chain reaction.*

PLS : Position Latérale de sécurité.

RIA : *Radio Immuno Assay.*

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu.

SJS : Syndrome de Steven-Johnson.

SMX : sulfaméthoxazole.

RAST : *Radio Allergo Sorbent Tests.*

TRO : *Test de Réintroduction Orale.*

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive négative

INTRODUCTION

Les éruptions cutanées sont fréquentes chez l'enfant sous antibiothérapie. Actuellement, elles concerneraient entre 1 à 5 % des enfants traités par β lactamines ; classe la plus fréquemment utilisée dans cette population. Cela est à l'origine de nombreuses étiquettes d' « allergie à la pénicilline » écrites dans le carnet de santé (1). Pourtant, chez l'enfant, contrairement à l'adulte, l'éruption est principalement due à l'infection elle-même (2). Il existe en effet de nombreuses maladies éruptives infantiles, comme par exemple la roséole. Le bilan allergologique aura pour rôle de déterminer s'il existe réellement une allergie à l'antibiotique suspect. Ce bilan comporte, dans un premier temps, un interrogatoire et des tests cutanés. La deuxième étape consiste à redonner le médicament si le bilan n'est pas en faveur d'une allergie : il s'agit du test de réintroduction orale (TRO). L'expérience montre qu'après exploration et réintroduction du médicament, seul un faible pourcentage d'enfants est réellement allergique(3). A ce jour, il existe plusieurs protocoles de réintroduction médicamenteuse, selon les différents centres d'allergologie. La différence porte principalement sur l'exploration des réactions dites retardées. En effet, on distingue deux grands types de réactions allergiques possibles. Les premières sont immédiates, c'est-à-dire survenant dans l'heure après la prise du traitement. Elles peuvent être potentiellement graves et sont les plus suspectes d'allergies. Les autres réactions sont dites retardées, avec au premier plan, les éruptions maculo-papuleuses. La difficulté du diagnostic différentiel entre une éruption allergique ou une éruption d'origine infectieuse se situe principalement au niveau de ces réactions cutanées retardées.

Il est donc important d'éliminer rapidement une fausse étiquette d'allergie médicamenteuse, notamment aux antibiotiques chez l'enfant, leur utilité en pratique courante n'étant pas à démontrer. D'un autre côté, devant la possibilité de réactions graves, il convient de garder un maximum de sécurité pour l'enfant, lors des TRO. A ces contraintes de sécurité et de rapidité, s'ajoutent les difficultés matérielles et humaines d'organisation d'un protocole, permettant de confirmer ou d'éliminer cette étiquette d'allergie, de la manière la plus fiable possible.

A Nantes, depuis quelques années, nous utilisons un protocole de réintroduction rapide en consultation. Ce TRO se rapproche de celui proposé par certaines équipes en 'une dose'(1)(4). Or, d'autres auteurs préconisent la reprise de l'antibiotique de façon prolongée, à domicile, notamment pour l'exploration des réactions retardées(5). Le but de cette étude est de d'évaluer notre protocole en deux doses après plusieurs mois de pratique. Pour cela, nous avons recontacté les enfants ayant eu un TRO négatif et recherché la reprise de l'antibiotique à distance de ce TRO. L'objectif de cette étude est donc de définir la valeur prédictive négative de notre protocole de réintroduction. En d'autres termes, combien d'enfants après un TRO négatif ont réagi, à domicile, lors d'une reprise de l'antibiotique sur plusieurs jours ?

I. Un peu d'histoire

L'histoire de l'allergie remonte aux temps antiques. La première histoire célèbre est celle du pharaon Menes, tué par un 'Kheb'. La traduction signifie soit un hippopotame, animale dangereuse à l'époque, soit un frelon. Les allergologues préfèrent évidemment cette version du choc anaphylactique par piqure d'hyménoptère. De nombreux allergiques célèbres ont suivi, comme Marcel Proust, qui failli mourir à l'âge de 9 ans d'une crise d'asthme sévère, sous les yeux de son père, grand professeur de médecine. Un moment clé dans l'histoire de l'allergologie est la découverte de l'anaphylaxie par Charles Richet, qui obtint le prix Nobel de médecine en 1913. Cette découverte a eu lieu en 1902, par l'injection à des chiens de dose toxique de physalie. Ces toxines provenaient d'un poisson présent au Cap vert et aux Açores : la physalie. La société française d'allergologie fut créée en 1947 par Louis Pasteur-Vallery-Radot, le petit fils de Louis Pasteur, par Roger Wolfrom, Pierre Blamoutier et Jacques Charpin.(6). La autre grande découverte en allergologie, capitale, sont les Immunoglobulines E (IgE), par Kimishige Ishizaka, en 1966. Ces IgE sont des anticorps uniquement présents chez le mammifère. Elles sont associées aux maladies atopiques et sont impliquées dans la défense parasitaire. Le prix Nobel japonais de l'an 2000 a été dédié à cette découverte.

II. Epidémiologie des allergies médicamenteuses

2.1 Généralités

Les effets secondaires aux médicaments sont fréquents. Ils concerneraient 10 à 20% des patients hospitalisés. Parmi ces effets iatrogènes, ceux correspondant à une allergie, représenteraient une part non négligeable, soit environ 30% (7). Dans la population générale, l'allergie médicamenteuse toucherait 7% des gens (3). Il s'agit d'une estimation, car la prévalence précise est difficilement abordable. En effet, peu de réactions sont finalement déclarées aux réseaux de pharmacovigilance : entre 6 et 12%. D'un autre côté, de nombreuses réactions sont classées, à tort, comme allergiques en l'absence de diagnostics portés(7). On ignore par ailleurs le nombre précis de prises de chaque médicament par an, certaines étant en vente libre.

Bien que relativement rare, le choc anaphylactique est la réaction la plus redoutée, du fait de son installation extrêmement rapide avec risque vital. Sa prévalence est estimée à 1/100.000 par an, enfants et adultes confondus, et le choc est mortel dans environ 5% des cas. D'autres causes de mortalité dues aux médicaments existent, notamment les toxidermies sévères, telles que : le syndrome de Lyell (20% de mortalité) et le syndrome de Stevens-Johnson (5% de mortalité), chez l'enfant et l'adulte également.

La majorité des études montrent que les femmes sont deux fois plus souvent touchées que les hommes(8). Actuellement, l'atopie ou les antécédents familiaux d'allergies médicamenteuses ne

sont pas considérés comme des facteurs de risque d'hypersensibilité médicamenteuse. Il faut par contre signaler le cas particulier de certaines toxidermies retardées, favorisées par certains haplotypes HLA (ex : DRESS à l'abacavir et l'haplotype B57 : 01). D'autres recherches sont en cours.(8).

2.2 L'allergie aux β lactamines

Les éruptions cutanées sont fréquentes chez les enfants traités par cette classe d'antibiotique et toucheraient entre 1 à 5% des enfants traités. Cela est à l'origine de nombreuses étiquettes d'« allergie à la pénicilline » (1). Pourtant, chez l'enfant, contrairement à l'adulte, l'éruption est principalement due à l'infection elle-même. En effet, après un bilan allergologique, moins de 10% des enfants sont réellement allergiques aux β lactamines (3).

Les β lactamines étant la classe la plus utilisée chez l'enfant, elles sont également la première classe thérapeutique à l'origine d'allergie confirmée. Dans cette famille, l'amoxicilline est à la fois le traitement le plus souvent suspecté et le plus prescrit. En deuxième position vient l'association amoxicilline-acide clavulanique (3)(9). Dans la population générale, de 0,7 à 10% des traitements par pénicillines s'accompagnent de réactions immédiates, dont 1 sur 5000 est une anaphylaxie grave. Toutes les β lactamines peuvent donner des réactions sévères mais la prise orale semble provoquer moins d'accidents graves que la voie injectable. Aux Etats Unis, le nombre de décès dus aux pénicillines par choc anaphylactique serait proche de 500 par an, les autres décès étant surtout dus aux toxidermies graves(8).

Plusieurs cas de figure peuvent se présenter dans l'allergie aux β lactamines :

- Soit le patient est allergique au noyau commun, et dans ce cas, toutes les pénicillines sont contre-indiquées.
- Soit l'allergie concerne une autre partie de la molécule, par exemple la chaîne latérale de l'amoxicilline, dans ce cas seule l'amoxicilline et les amino-céphalosporines (Céfalexine et Céfaclor), partageant la même chaîne latérale que l'amoxicilline, sont exclues. Les allergies croisées entre pénicillines et céphalosporines, sont réputées peu fréquentes et représenteraient entre 6 à 15% des allergies aux β lactamines de l'adulte(8).

2.3 Allergies aux antibiotiques non β lactamines

2.3 a) Les macrolides

L'allergie aux macrolides est extrêmement rare et concerne 0,5% des traitements prescrits.(8)

2.3 b) Le Cotrimoxazole (Bactrim®)

Environ 3% de la population générale est concerné par une réaction au Bactrim®. L'intolérance au cotrimoxazole est prédominante dans certaines populations, comme chez les patients VIH ou ceux présentant une hémopathie maligne. Les sulfamides antibactériens, auxquels appartient le Bactrim®, sont responsables de fréquentes réactions allergiques : environ 10% des traitements. Les réactions croisées entre sulfamides (antibactériens, diurétiques et hypoglycémiants) restent théoriques mais sont infirmées par l'expérience pratique, la fonction sulfamide n'intervenant pas dans le mécanisme allergique (8).

2.3 c) Les antibiotiques non β lactamines chez l'enfant

Chez l'enfant, les sulfamides arrivent en 2^{ème} position dans les allergies médicamenteuses (entre 0,2 et 2,2%), suivis par les macrolides (entre 0,07 et 0,7%), dont la fréquence est comparable à celle des céphalosporines. Les réactions aux quinolones et aux tétracyclines semblent très rares chez l'enfant, mais elles sont très peu prescrites en raison d'une limitation aux plus de 16 ans(10). A noter qu'après explorations, seuls 7,8 à 36% des enfants sont réellement allergiques aux antibiotiques non β lactamines, selon la littérature, entre 1980 et 2013(5).

III. Réactions allergiques aux médicaments

3.1 Définition

La réaction allergique médicamenteuse appartient aux effets adverses non prévisibles des médicaments. On différencie l'allergie médicamenteuse, faisant intervenir une reconnaissance immunologique spécifique, de l'hypersensibilité médicamenteuse. Le diagnostic d'allergie fait suite à une exploration allergologique, ayant relié la réaction décrite, à un phénomène allergique. L'hypersensibilité médicamenteuse regroupe toutes les réactions d'allure allergique. Ainsi, certaines maladies peuvent prédisposer à des réactions pouvant ressembler à une allergie médicamenteuse. C'est le cas du SIDA avec les sulfamides antibactériens ou de l'infection à EBV avec les pénicillines (8).

Afin de différencier une réaction allergique d'un autre effet adverse, on peut, comme Pascal Demoly, en définir quelques caractéristiques (11) :

- La réaction n'évoque pas un effet pharmacologique du médicament.
- Il existe souvent un intervalle libre, de durée variable, avant le début des symptômes.
- La réaction peut être déclenchée par des doses faibles, sans relation dose-effet.
- L'arrêt du médicament fait disparaître les symptômes, en quelques jours.
- Les réactions s'apparentent aux manifestations cliniques connues pour être de nature allergique.

- L'administration ultérieure du médicament ou d'un analogue proche (réactions croisées) reproduit les symptômes ou entraîne des manifestations plus graves.

Dans le bilan allergologique, on peut également s'appuyer sur les critères d'imputabilité intrinsèques et extrinsèques établis par la pharmacovigilance. L'imputabilité intrinsèque repose sur 7 critères : 3 critères chronologiques et 4 critères sémiologiques.

Les critères chronologiques sont définis comme tels :

- Délai entre administration et réaction : suggestif, incompatible, compatible.
- Arrêt du médicament : suggestif, non concluant, non suggestif.
- Ré-administration du médicament : positif, négatif, non faite.

On obtient un score chronologique noté de C0 : incompatible à C3 : vraisemblable. Auxquels sont ajoutés 4 critères sémiologiques :

- Sémiologie : évocatrice, non évocatrice.
- Facteurs favorisants : oui ou non.
- Autres explications non médicamenteuses : absentes ou possibles.
- Examens complémentaires spécifiques fiables : positifs, négatifs, non disponibles.

Ces 4 critères aboutissent également à un score, noté de S1 : sémiologie douteuse à S3 : sémiologie vraisemblable.

La combinaison de ces 2 scores crée le score d'imputabilité intrinsèque allant de : I0 : imputabilité intrinsèque exclue, à I4 : imputabilité intrinsèque certaine.

L'imputabilité extrinsèque correspond aux données de la littérature. Trois niveaux sont possibles : B0 : fait nouveau jamais publié, B1 : fait non décrit dans les ouvrages de références, B2 : effet non notoire et B3 : effet notoire.

Chez l'enfant, l'utilisation des données de la pharmacovigilance aura un intérêt particulier lors d'éruptions d'allure toxidermiques, où le diagnostic différentiel est une éruption d'origine virale.

3.2 Classification révisée de Pichler

On classe les réactions médicamenteuses en quatre grandes catégories, selon le tableau ci-dessous. Même si cette classification est une vue simplifiée de la réalité, plus complexe, des réactions immunoallergiques, elle est particulièrement utile pour raisonner en pratique clinique quotidienne.

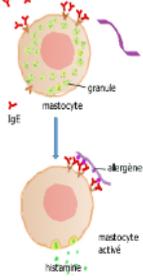
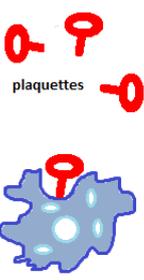
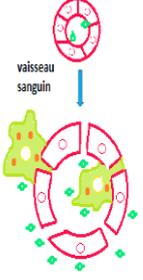
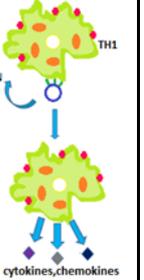
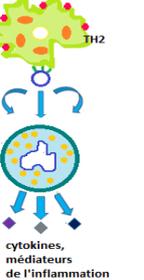
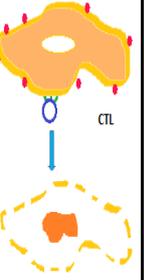
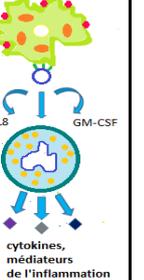
L'enfant est surtout concerné par les réactions de type I et IV de la classification.

Les réactions de type I sont des réactions immédiates, survenant dans l'heure après la prise du médicament. Le mécanisme a pour origine l'existence d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques d'un antigène chez le patient. Cliniquement, les réactions d'hypersensibilité de type I rassemblent :

l'urticaire, les angioœdèmes et le choc anaphylactique. Elles peuvent donc être potentiellement graves et sont les plus suspectes d'allergie. Chez l'enfant, ces manifestations IgE médiées, sont plus rares que les allergies retardées. Ainsi, après un bilan allergologique, seul 15% des histoires d'hypersensibilité immédiate sont confirmées.

Les réactions de type IV regroupent les toxidermies retardées. Dans ces réactions cutanées retardées, les lymphocytes T activés, dirigés contre un médicament, ont un rôle majeur et certain. Cependant, leur action n'est pas encore totalement élucidée. Chez l'enfant, les réactions retardées sont les plus fréquemment rapportées, avec au premier plan : l'éruption maculo-papuleuse et l'urticaire non immédiat. Après une exploration allergologique et virologique, ces réactions sont le plus souvent attribuées à l'infection.

Classification de Pichler

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
Réactif immunologique	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (cellules T _H 1)	IL-5, IL-4/IL-13 (cellules T _H 2)	Perforin/Granzyme B (CTL)	CXCL-8 GM-CSF (Lc T)
Antigènes	Antigène soluble	Antigène associé aux cellules ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble présenté par CPA ou stimulation directe des Lc T	Antigène soluble présenté par CPA ou stimulation directe des Lc T	Antigène associé aux cellules ou stimulation directe des Lc T	Antigène soluble présenté par CPA ou stimulation directe des Lc T
Cellules effectrices	Activation des mastocytes	Cellules FcR ⁺ (cellules phagocytaires Lc NK)	Cellules FcR ⁺ , complément, complexe-immun	Activation des macrophages	PN éosinophiles	Lymphocytes T	PN neutrophiles
							
Exemples de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie	Anémie hémolytique, thrombocytopenie	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Réaction tuberculique, eczéma de contact	Asthme chronique, allergie chronique, rhinite, exanthème maculo-papuleux avec hyperéosinophilie	Eczéma de contact, exanthème maculo-papuleux, toxidermies bulleuses, hépatite	PEAG, Maladie de Behçet

LC = *Lymphocytes*

Ig = *Immunoglobulines*

NK = *Natural Killer*

CTL = *Lymphocyte T cytotoxique*

PN = *Polynucléaires*

3.3 Physiopathologie de quelques réactions médicamenteuse.

3.3 a) La Pénicilline

Elle appartient aux β lactamines, la plus grande classe d'antibiotiques regroupant : les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes, et les inhibiteurs de la β lactamase. Chimiquement la pénicilline native n'est pas réactive. Elle doit subir une étape de digestion (*processing*) dans le réticulum endoplasmique. A ce niveau et en PH-neutre, le noyau β lactame s'ouvre spontanément exposant son groupement carbonyle, capable de réagir avec le groupement ϵ -amine d'une lysine ou d'une histidine. Ce groupement est porté par une protéine, le plus souvent l'albumine, qui va ainsi se lier à la pénicilline. Le groupement pénicilloyl formé est le principal produit de dégradation immunogène (95%)

Les autres molécules de pénicilline sont dégradées par différentes voies, en divers déterminants antigéniques mineurs, comme par exemple l'acide pénicillénique et les pénicillamines (2). A ce noyau β lactame peut être lié des cycles et des chaînes modifiant ses propriétés. C'est le cas de l'amoxicilline.

L'allergie immédiate aux β lactamine est la reconnaissance du noyau β lactame ou du reste de la molécule par des IgE spécifiques. En effet, les pénicillines sont des molécules de faible poids moléculaire (moins de 500 daltons) et elles peuvent donc se comporter comme des haptènes. Dans les réactions retardées, la pénicilline se lie de manière covalente aux molécules HLA des CPA. Par ce biais, elle est capable de modifier la structure et de réactiver certains clones T spécifiques, qui peuvent reconnaître toutes les parties de la molécule. Cette activation directe n'a pas besoin de l'étape de *processing*.

De ces deux réactions, l'allergie IgE médiée est la plus fréquente, avec l'allergie au noyau β lactame dans 40% des cas, et celle aux chaînes latérales dans 35% des cas. Les réactions d'hypersensibilités retardées sont en troisième position(8).

3.3 b)Le cotrimoxazole (Bactrim®).

Ce médicament appartient à la famille des sulfamides. Comme les pénicillines, le sulfaméthoxazole (SMX) n'est semble-t-il pas réactif spontanément. Les kératinocytes, grâce à l'expression de nombreux cytochromes P450 et transporteurs de xénobiotiques, sont capables, entre autre, de produire des métabolites réactifs du sulfaméthoxazole Ces métabolites peuvent se comporter comme des haptènes, mais participent également à des mécanismes toxiques non allergiques (7). Ce

procéder expliquerait la fréquence accrue des réactions cutanées lors de l'utilisation de ce médicament. A noter que cette hypothèse de métabolites actifs est remise en question depuis la découverte par l'équipe de Pichler de nombreux lymphocytes T réagissant avec le médicament lui-même (7).

Le Bactrim® est rarement pourvoyeur de réactions IgE médiées.(10) Les réactions retardées à médiation cellulaire sont les plus fréquentes, suivies des maladies dues aux complexes immuns et des hépatotoxicités immunes. Les sulfamides antibactériens sont, en effet, capables de se lier de façon non covalente aux molécules HLA de classe II des CPA et de réactiver les lymphocytes T, sans apprêtement ni métabolisme. (7) Les éruptions maculo-papuleuses (EMP) et les érythèmes pigmentés fixes sont des réactions souvent rencontrées ; mais le Bactrim® est également à l'origine de nombreuses toxidermies graves.

IV. Clinique et conduite à tenir face à une réaction allergique médicamenteuse immédiates et retardées.

4.1 Réaction allergiques immédiates

Les réactions immédiates, classe I selon Pichler, surviennent dans l'heure suivant la prise du médicament. Elles peuvent s'exprimer sous forme d'urticaire ou d'anaphylaxie. L'urticaire est une éruption maculo-papuleuse, prurigineuse, mobile, accompagnée ou non d'œdèmes. Elle peut concerner certaines parties du corps ou l'ensemble : on parle alors d'urticaire aiguë généralisée (UAG). Cette éruption peut être le premier symptôme de l'anaphylaxie (5) (12).

L'anaphylaxie est la manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilités immédiates car elle met en jeu le pronostic vital du patient. Il existe un déroulement classique des symptômes. La réaction commence le plus souvent par un prurit palmo-plantaire, se généralisant, avec apparition de signes cutanés, comme un érythème ou une UAG. Elle peut se poursuivre par des symptômes respiratoires tels qu'une dyspnée, un bronchospasme et/ou circulatoire avec une tachycardie, une hypotension ou même un collapsus. Une atteinte des muqueuses est fréquente avec un œdème du pharynx et/ou du larynx. A noter que l'œdème est grave lorsqu'il atteint le larynx. Des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales peuvent également s'ajouter au tableau (13).

L'anaphylaxie chez l'enfant comporte quelques particularités. Ainsi, le petit enfant présente plutôt des signes de léthargie ou un malaise au premier plan (14). Le choc se manifeste plus volontiers par une tachycardie, que par une hypotension. A noter enfin que, les normes de la fréquence cardiaque varient en fonction de l'âge, ainsi que celles de la fréquence respiratoire et de la tension.

Le traitement d'urgence de l'anaphylaxie, en ambulatoire, est l'adrénaline (épinéphrine), en intramusculaire, face latérale de la cuisse.

Lors d'une réaction d'allure anaphylactique, en milieu hospitalier, on effectuera un dosage de la tryptase sérique, idéalement à 30 min et à 1 heure de la réaction. Le deuxième dosage devant être fait maximum 4 heures après le début des symptômes. Une augmentation franche de la tryptase sérique ($>25\mu\text{g.L}^{-1}$) ou un doublement du taux de base, est en faveur d'un mécanisme anaphylactique.

Des consignes sur la conduite à tenir en cas d'anaphylaxie sont disponibles sur le site de l'HAS (15).

4.2 Réactions allergiques retardées

Les toxidermies bénignes

4.2 a) L'exanthème maculo papuleux

Cette manifestation est fréquente et représente entre 40 et 70% des toxidermies. L'éruption cutanée survient entre le 4^{ème} et le 15^{ème} jour ; on parle typiquement d'« érythème du 9^{ème} jour ». Elle débute le plus souvent sur le tronc et la racine des membres. L'aspect polymorphe des lésions est en faveur du diagnostic (macules isolées morbilliformes, nappes scarlatiniformes, papules, purpura pétéchial des jambes). Un prurit peut également être présent, ainsi qu'une fièvre modérée. L'éruption dure moins d'une semaine et n'atteint jamais les muqueuses. Elle est généralement sans gravité et s'estompe progressivement à l'arrêt du médicament incriminé. Si le traitement est poursuivi, il peut par contre exister un risque d'aggravation. Le principal diagnostic différentiel est une éruption d'origine infectieuse, dans cas l'éruption est plutôt monomorphe (16).

4.2 b) L'urticaire du 7ème jour

Il est souvent fixe, contrairement à l'urticaire des réactions immédiates vu précédemment, et peut caractériser une maladie sérique lorsqu'il s'accompagne d'arthralgies.

4.2 c) L'érythème pigmenté fixe

Cette éruption est pathognomonique d'une origine médicamenteuse. Elle est rare en France et débute moins de 48 heures après le début du traitement. Elle se compose d'1 à 10 plaques érythémateuses, arrondies, de quelques centimètres de diamètre. Ces plaques sont souvent douloureuses et infiltrées et peuvent se recouvrir d'une bulle. Elles disparaissent en quelques jours, laissant une tache pigmentée brune ou ardoisée. En dehors du revêtement cutané, les organes génitaux et les lèvres sont fréquemment touchés, bien que l'atteinte muqueuse ne concerne le plus

souvent qu'un site sur les deux. Cette éruption se caractérise par la réapparition des plaques aux mêmes endroits, lors de la reprise du traitement (16).

Les toxidermies graves

4.2 d) La pustulose exanthématique aiguë généralisée

Cette éruption, très fébrile, survient brutalement après le début du traitement : entre le 1^{er} et le 4^{ème} jour. Elle se caractérise par un érythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant au niveau des grands plis, parfois associé à un œdème du visage. Une altération de l'état général est fréquente. Dans les heures qui suivent le début de l'éruption, l'érythème se recouvre de petites pustules (taille < 2mm) amicrobiennes, superficielles et à contenu lactescent. La coalition de certaines pustules peut entraîner un décollement superficiel de l'épiderme (décollement sous-cornée)

La numération formule sanguine (NFS) se compose d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN), inconstamment associée à une hyperéosinophilie (16). La biopsie cutanée met en évidence une accumulation de polynucléaires neutrophiles, réalisant des pustules sous-cornées, associée à un œdème, un infiltrat éosinophilique et une nécrose (11).

Un diagnostic différentiel est la variante rare du psoriasis pustuleux. L'évolution est rapidement favorable, après l'arrêt du traitement, avec une disparition de l'éruption en quelques jours, accompagnée d'une fine desquamation diffuse. Les médicaments imputables sont : les antibiotiques, principalement les pénicillines et les macrolides, les inhibiteurs calciques, la carbamazépine, les cyclines et le paracétamol.

4.2 e) Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome

Ce syndrome, relativement rare, apparaît entre 2 à 6 semaines après le début du traitement. Il associe : une éruption cutanée érythrodermique étendue, une fièvre et des adénopathies. Au moins un organe est atteint. L'atteinte hépatique concerne 50% des patients et peut être mortelle. La guérison cutanée est lente, avec une éruption pouvant perdurer plusieurs semaines. La mortalité est élevée, autour de 10% et la prise en charge se fait le plus souvent en réanimation médicale

La NFS montre une hyperéosinophilie ($> 1500/\text{mm}^3$), pouvant être retardée par rapport à l'éruption, associée à un syndrome mononucléosique. L'histologie retrouve un infiltrat dermique lymphocytaire à PNE et une nécrose éparses des kératinocytes. Des PCR virales (*Polymerase Chain reaction*) et un bilan spécifiques de chaque organe seront également demandés. En effet, la physiopathologie du DRESS serait liée à l'association d'une hypersensibilité médicamenteuse à une réactivation virale, retrouvée dans 76% des cas. Les sujets à peau noire et les asiatiques semblent avoir un risque accru

de développer ce syndrome. Les médicaments imputables sont principalement : l'allopurinol, suivi des anti-épileptiques, des sulfamides antibactériens et de la minocycline.

L'incidence de ce syndrome n'est pas connue, on la situe entre 1/1000 à 1/10000 pour les anti-épileptiques et les sulfamides. Les diagnostics différentiels regroupent les autres toxidermies graves, les infections virales (EBV, CMV, *Myxovirus influenzae*, hépatites), les lymphomes et le syndrome hyperéosinophilique idiopathique (11).

4.2 f) les nécrolyses épidermiques toxiques : les syndromes de Steven-Johnson et Lyell

Ce sont des toxidermies rares. Leur prévalence est respectivement, pour le syndrome de Steven-Johnson (SJS) et le Lyell, d'environ 1,2 à 7 cas et 0,4 à 1,2 cas par millions par an. Le risque de mortalité est élevé : plus de 5% pour le SJS et plus de 20% pour le Lyell (17). L'éruption débute environ 10 jours après le début du traitement par une atteinte cutanéomuqueuse, associée à une fièvre et une altération de l'état général (AEG). Elle regroupe des lésions cutanées en pseudo cocardes, érythémateuses, étendues, foncées, purpuriques et douloureuses associées à des lésions muqueuses érosives. Le SJS et le Lyell se différencient par la surface de décollement épidermique : moins de 10% dans le SJS et plus de 30% dans le Lyell.

Le bilan biologique montre une leucopénie avec parfois des troubles hydroélectrolytiques liés à la déperdition cutanée. La biopsie cutanée, effectuée au niveau des lésions et en peau saine, met en évidence un épiderme nécrosé sur toute son épaisseur se détachant du derme par un infiltrat lymphocytaire. L'immunofluorescence est négative.

La réépidermisation est rapide, en 10 à 30 jours avec une prise en charge équivalente à celle des grands brûlés. Les séquelles sont fréquentes avec des troubles de la pigmentation et des cicatrices muqueuses, notamment oculaires (16). Les nécrolyses épidermiques toxiques doivent être distinguées d'une dermatose bulleuse auto-immune, de l'érythème polymorphe, d'une brûlure et de l'épidermolyse staphylococcique. Les infections, les néoplasies ou certaines maladies auto-immunes peuvent engendrer des manifestations cliniques similaires. Les causes médicamenteuses sont retrouvées dans 95% des Lyell et 50% des SJS. En effet, l'imputabilité du médicament est liée à la gravité de l'éruption. Les médicaments responsables, chez l'enfant et l'adulte, étant : les sulfamides antibactériens, les anti-épileptiques, les corticoïdes l'allopurinol, et les autres antibiotiques.(11).

V. Exploration des allergies médicamenteuses

L'exploration d'une réaction allergique médicamenteuse est une véritable enquête. Elle débute par un interrogatoire et se termine par une réintroduction du médicament lorsque l'exploration n'est pas en faveur du diagnostic d'allergie.

5.1 L'interrogatoire :

C'est la première étape de la consultation d'allergologie et la plus importante. Elle permet de détailler la réaction initiale au médicament. Pour cela, les sociétés européennes de dermatologie (*European society of contact dermatitis*), d'allergologie et d'immunologie clinique (*European academy of allergy and clinical immunology*) ont proposé une prise en charge standardisée ainsi qu'un questionnaire (18).

On précisera le type et le délai des différents symptômes présentés par le patient, ainsi que la présence ou non de signes de gravité (malaise, anaphylaxie) et la prescription d'anti-allergiques. Le délai entre la prise du médicament et la survenue des symptômes, permet de classer la réaction en immédiate ou retardée. Un épisode similaire dans l'histoire personnelle du patient est également à identifier et à décrire.

A la fin de cet interrogatoire, un ou plusieurs médicaments peuvent être suspectés. En fonction de la réaction et de la molécule incriminée, plusieurs algorithmes diagnostiques peuvent être proposés, dont voici la description schématique. Les différents tests nommés sont décrits ci-après.

- 1) Si la réaction décrite est immédiate, on effectuera d'abord des pricks tests, puis s'ils sont négatifs, des intradermoréactions (IDR). En cas de négativité des tests cutanés, un dosage des IgE spécifiques est possible, si elles sont disponibles. Si l'ensemble du bilan est négatif on pourra proposer une réintroduction de la molécule, en milieu hospitalier, par un test de provocation oral (TPO)
- 2) En cas d'histoire retardée, on effectuera, en plus d'une lecture immédiate des tests cutanés (TC), des patchs tests et une lecture tardive des IDR. Si tous le bilan est négatif on discutera également d'une réintroduction de la molécule, sous surveillance hospitalière.

5.2 Les tests cutanés

Il existe un consensus selon lequel, un laps de temps est souhaité entre la réaction et l'exploration par les tests cutanés. Cependant, il n'y a pas connaissance en ce qui concerne le meilleur délai. En effet, juste après la réaction, on peut observer soit un temps d'hyperréactivité cellulaire avec une sensibilisation aspécifique (19), soit une hyporéactivité, par déplétion de l'histamine ou tolérance relative des mastocytes. D'un autre côté, il est connu que les tests cutanés se négativent au cours du temps. Ainsi, on conseille classiquement de réaliser les tests cutanés entre 3 semaines et 3 mois après la réaction (20). Ce délai minimum peut être poussé à 4 à 6 semaines en cas de réactions toxidermiques graves, telles que le DRESS ou les nécrolyses épidermiques toxiques, le temps de réparation et de repos de la peau.

Ces tests cutanés sont surtout pratiqués pour l'exploration des réactions immédiates et retardées (classe I et IV de Pichler). Concernant les autres réactions immunologiques, comme par exemple les atteintes rénales, hématologiques ou hépatiques, leur valeur diagnostique n'a pas été prouvée.

Certains médicaments doivent être arrêtés avant les TC, comme les antihistaminiques, les bêtabloquants et les corticoïdes. Dans l'idéal, on effectuera ces tests chez un patient sans infection, sans fièvre et sans syndrome inflammatoire.(20)

5.2 a) Le Prick Test.

Ce test cutané est la première étape. Il consiste à poser une goutte du médicament testé à concentration validée, sur la face antérieure de l'avant-bras et à piquer la peau perpendiculairement à travers cette goutte avec une pointe fine. Un marquage préalable est nécessaire si plusieurs molécules sont testées. Dans ce test, seule la partie superficielle du derme est concernée. Cette technique est donc la moins dangereuse pour l'exploration, mais elle est également la moins sensible. Un témoin positif, composé d'histamine ou de phosphate de codéine, permet la lecture du résultat au bout de 15 minutes. Le test est positif si une papule d'urticaire apparaît et si le témoin positif a également bien réagi. Afin de ne pas méconnaître un faux positif, notamment chez les patients présentant un dermographisme, il est conseillé de réaliser un prick test au sérum physiologique comme témoin négatif. Lorsque le prick test est négatif, on passe à l'étape suivante, qui est l'IDR, également effectuée face antérieure de l'avant-bras.

5.2 b) L'intradermoréaction.

Deux cas particuliers contre-indiquent ce test : les nécrolyses épidermiques toxiques et le DRESS syndrome. Les concentrations utilisées, à partir du médicament sous forme injectable, sont celles de l'ENDA/EAACI (*European Network for Drug Allergy* et *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) (21). La solution utilisée doit être stérile. Pour réaliser l'IDR, on remplit une seringue à tuberculine de 0,5 ou 1ml, idéalement à piston plat et on la purge jusqu'à 0,02ml. On injecte tangentiellement ce volume dans le derme superficiel. Une papule en peau d'orange se forme. La papule d'injection initiale, nommée P_i , se mesure ainsi : $(\text{Longueur} + \text{largeur})/2$. La lecture se fait à 20 minutes. L'IDR est positive si la papule à 20 minutes (P_{20}) est supérieure à P_i d'au moins 3 millimètres et si un érythème apparaît, noté E20. Le résultat final de ce test s'écrit: P_i/P_{20} E20. En lecture retardée, à 48 ou 72h, l'IDR sera positif s'il apparaît une infiltration et un érythème.

Selon l'histoire clinique et la gravité de la réaction, on pourra commencer par des concentrations plus faibles de médicament (par exemple le 10.000^{ème} de la solution mère pour l'exploration d'un choc anaphylactique). Le test est arrêté lorsque l'IDR est positive, ou lorsque la concentration maximale recommandée est atteinte. La réalisation de ce test est le plus souvent sans risque, bien que quelques cas de réactions systémiques sévères aient été rapportés, notamment lors d'exploration de réactions anaphylactiques graves et récentes (22)

A noter que la réalisation des IDR, décrite ci-dessus, est une tentative d'harmonisation de ce test cutané, proposée lors du Congrès francophone d'Allergologie (CFA) 2014. En effet, de grandes disparités ont été observées quant à la réalisation de ce test, tant sur le volume injecté que sur les critères de positivité. L'objectif de cette harmonisation est une meilleure fiabilité dans la comparaison des résultats.

Leurs sensibilités seraient de 85 à 95% variant selon l'histoire clinique de 50% avec une histoire clinique peu probable à 80% avec une histoire fortement évocatrice (23).

5.2 c) Les patchs tests

La période idéale pour réaliser ces tests se situe à distance d'une forte exposition au soleil, qui peut diminuer la réactivité des tests. L'allergène est généralement fixé dans le haut dos, sur une peau non infectée, non traitée et non lavée, c'est-à-dire sans rinçage à l'alcool (20). Plusieurs dispositifs hypoallergéniques existent (Finn Chambers...). Le traitement incriminé, ainsi que les molécules appartenant à la même classe thérapeutique, sont testés, sous forme diluée dans 30% de vaseline et 30% du NaCl à 0,09% (24). La substance active, sous forme non injectable, peut également être pilée et testée, diluée dans 10% de vaseline et 10% d'eau. Dès que possible, on utilisera les produits disponibles dans la batterie européenne. Afin de pouvoir correctement lire les tests, leurs emplacements est reportés sur une feuille annexe. Le retrait des patchs se fait à 48h, avec une première lecture et un marquage de l'emplacement des différentes chambres, sur le dos. Une deuxième lecture s'effectue à 72 ou 96h, par un médecin habitué. Pendant tout le temps du test, le patient ne doit pas mouiller la zone testée. (20). Une réaction immédiate peut survenir et dans ce cas le patch est retiré rapidement. Les critères de positivité sont ceux définis par l'*International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)* :

0 : test négatif

+ ? : Réaction douteuse, érythème discret

+ : Erythème et œdème

++ : Erythème, œdème et vésicules

+++ : Erythème, œdème, vésicules coalescente ou bulles.

IR : réaction irritante.

5.3 La biologie

Des tests sanguins existent pour l'exploration des allergies médicamenteuses immédiates et retardées. L'avantage de ces méthodes est l'absence de risque chez le patient, car seule une prise de sang est nécessaire. En pratique, ses dosages sont très peu effectués car leur spécificité et leur sensibilité sont faibles. De plus, ils ne sont pas disponibles pour tous les médicaments.

La biologie des réactions immédiates regroupe : le dosage de la tryptase et de l'histamine, le dosage des IgE spécifiques et le test d'activation ex-vivo des basophiles. Pour l'exploration des histoires retardées, on dispose : du test d'activation lymphocytaire et du dosage des cytokines. Chez l'enfant, le dosage des IgE spécifiques et le test d'activation des basophiles, ne sont pas recommandés, car leur valeur diagnostic est incertaine (4). Les autres tests ne sont également pas utilisés en pratique.

5.4 Valeur diagnostique des tests cutanés et de IgE spécifiques aux antibiotiques

5.4 a) Les β lactamines

Il s'agit de la classe d'antibiotique dont la valeur des TC est la mieux connue. Les concentrations maximales recommandées sont définies par l'ENDA/EAACI (21). Elles sont de 5×10^5 mM pour le pénicilloyl-poly-lysine (PPL), 2×10^{-2} mM pour les déterminants mineurs (MDM), 10000 UI pour la benzylpenicilline (BPO), entre 20 et 25 mg/ml pour l'amoxicilline et l'ampicilline, et 2mg/ml pour les céphalosporines. En France, on utilise principalement les β lactamines sous forme injectable, diluées dans du PPI (préparation pour injection : diluant physiologique phénolé dilué à 4⁰/₁₀₀). En effet, le PPL et le MDM ne sont pas disponibles et il semblerait que leur valeur diagnostic soit moins bonne.

L'exploration unique de chaque haptène serait moins sensible, que l'exploration de 4 haptènes en même temps. Ainsi, pris séparément, la sensibilité des tests cutanés est de : 22% pour le PPL, 21% pour les MDM, 43% pour l'amoxicilline et 33% pour l'ampicilline. En combinant l'exploration de ces 4 substances, la sensibilité atteint 70%. La spécificité serait quant à elle identique, autour de 97% (25). Chez les enfants, les TC ont une faible valeur diagnostic. Pour les réactions immédiates, leur sensibilité serait d'environ 50 à 66% et leur spécificité de 91% (3). Leurs sensibilités diminuent encore, lorsqu'il s'agit d'une histoire clinique retardée, avec des valeurs comprises entre 0 et 50% (9). Certains auteurs suggèrent donc, l'utilisation des tests cutanés uniquement lors d'une histoire immédiate (3).

Concernant les réactions retardées, des études rapportent des patchs tests positifs dans les histoires d'hypersensibilités non immédiates aux β lactamines (26). Sont disponibles dans la batterie européenne, diluées à 10% dans la vaseline : la Pénicilline G, l'Amoxicilline, la Dicloxacilline, la Céfotaxime, la Céfradine et la Céfalexine. Leur sensibilité dans l'allergie retardée aux β lactamines est de 70% et la spécificité approche les 100% (24). A noter que leur VPP (valeur prédictive positive) et leur VPN (valeur prédictive négative) semblent bonnes et même meilleures, dans l'exploration des réactions retardées, que les IDR (27).

Chez l'enfant, les patchs tests ont une faible valeur diagnostique lorsque la réaction initiale est une éruption maculopapuleuse. Par contre, ils ont les mêmes indications et les mêmes VPP et VPN dans l'exploration des toxidermies.

Les TC aux β lactamines ont tendance à s'atténuer au cours du temps,(28) surtout dans le cadre des réactions immédiates. Concernant les réactions retardées, il semblerait que la mémoire immunitaire perdure plus longtemps (27).

Dans les réactions immédiates aux β lactamines, les IgE spécifiques peuvent être dosés. Ils concernent : l'amoxicilloyl (amoxicilline), l'ampicilloyl (ampicilline), la pénicilloyl G (pénicilline G) et la pénicilloyl V (pénicilline V). Malgré l'aspect pratique et séduisant de cette méthode, sans risque pour le patient, elle reste encore à affiner. En effet, sa valeur diagnostique est faible, avec une sensibilité pouvant descendre jusqu'à 40%, selon les études. La spécificité semble pourtant bonne et comprise entre 86 et 100% (29).

Chez l'enfant, le dosage des IgE spécifiques est peu, voir pas, utilisé en pratique courante.

5.4 b) Le Bactrim® : cotrimoxazole ou sulfaméthoxazole +thrimétoprime

Seule l'hypersensibilité retardée au Cotrimoxazole s'explore, par patchs (20). Dans la batterie européenne, le sulfaméthoxazole et le thrimétoprime sont dilués à 10% dans la vaseline. Il n'y a pas de recommandations de l'ENDA/EAACI concernant l'exploration des réactions immédiates.

5.4 c) Les macrolides

Ils peuvent être divisés en quatre classes selon le nombre d'atomes de carbone composant leur cycle lactonique : 12 (méthymycine et la picromycine), 14 (l'érythromycine, la Troleandomycine, la Roxitromycine, la dirithromycine et la clarythromycine), 15 (l'azythromycine) ou 16 atomes (la spiramycine, la Josamicine et la midécamycine.) (10)

Les prick tests et les IDR aux macrolides sont possibles, mais non recommandées par l'ENDA/EAACI. En effet, les données de la littérature étant peu nombreuses, il est difficile de conclure quant à leur valeur diagnostique. Leur sensibilité serait d'environ 28 à 43%. La plupart du temps, les TC sont négatifs. Une étude rapporte, tout de même, une sensibilité et une spécificité de l'IDR à la clarythromycine, à la concentration de 0,5mg/ml, de respectivement 75% et 90%. Pour les prick tests, les concentrations non irritantes correspondent au traitement reconstitué et on utilisera le 100^{ème} de cette concentration pour les IDR. Les patchs tests sont rarement utilisés et leur valeur est peu connue. Il existe quelques cas de réactions croisées entre macrolides, mais leur prévalence n'est pas connue.(10).

Dans la majeure partie des cas, la confirmation du diagnostic d'allergie aux macrolides se fait par le test de réintroduction orale (TRO). Au final, seul 12% des patients suspects d'allergie aux macrolides le sont réellement.

5.5 Le Test de Réintroduction oral

5.5 a) Description et intérêt

Le TRO est le gold standard dans l'exploration d'une hypersensibilité médicamenteuse. Selon l'ENDA/EAACI, le TRO a quatre indications (30) :

- 1) Exclure une hypersensibilité médicamenteuse, chez un patient ayant présenté une histoire clinique peu spécifique d'allergie.
- 2) Prouver dans un cadre sécurisant, l'absence d'hypersensibilité à un médicament, pharmacologiquement et structurellement différent, de celui ayant causé de manière certaine une réaction allergique. Dans ce cas, le test a surtout pour but de rassurer le patient.
- 3) Exclure une sensibilité croisée, chez un sujet allergique prouvé. Par exemple, effectuer une réintroduction de céphalosporine chez un sujet allergique à l'amoxicilline.
- 4) Etablir un diagnostic sûr, lors d'une histoire clinique possible, mais avec des tests cutanés non concluants ou non valables. Cela peut être une éruption maculo papuleuse à l'amoxicilline, avec des TC négatifs.(30)

L'ENDA précise également, qu'il peut paraître difficile, de justifier un TRO, avec des médicaments obsolètes ou dont les propriétés pharmacologiques sont débattues (par exemple : l'homéopathie).

Il existe quelques contre-indications à la réalisation du test de réintroduction orale. La première concerne l'état général du patient. En effet, le risque de réactions sévères augmente avec la présence de comorbidités. Ainsi, il n'est pas conseillé d'effectuer cette réintroduction chez des patients présentant : une infection aigue, un asthme non contrôlé et une atteinte cardiaque, hépatique ou rénale grave. La femme enceinte est également, de principe, à exclure de ce test. Le deuxième point concerne le type de réaction initiale et sa gravité. Ainsi, le TRO ne sera pas effectué si l'histoire clinique rapporte : une anaphylaxie, une toxidermie grave, une atteinte d'organes spécifiques ou si une maladie auto-immune a été induite (30).

Bien entendu, des exceptions sont toujours possibles selon la balance bénéfice risque, en faveur du patient. Ainsi, certaines réactions sont à évaluer par l'équipe réalisant le test, car les avis divergent dans la littérature. C'est le cas, par exemple, de l'érythème pigmenté fixe, sans gravité, avec une ou quelques lésions non bulleuses.

5.5 b) Déroutement :

Avant le TPO, le patient doit être informé du risque de survenue d'une réaction, pouvant être potentiellement grave. Certains traitements doivent être arrêtés, dont par exemple les bêtabloquants 48 heures avant et les antihistaminiques 5 à 9 jours. Le patient doit être en bonne santé le jour du test, sans infection aigüe.

L'objectif du test est d'atteindre en plusieurs doses, la dose thérapeutique utilisée en pratique courante avec le médicament suspect. Le gold standard est la réalisation d'un test en double aveugle contre placebo. Pour des raisons économiques et pratiques, le TRO se réalise le plus souvent en simple aveugle. De principe, on utilise la même voie de réintroduction, que celle utilisée lors de la réaction initiale. La première dose est souvent très faible. A noter que, certaines équipes donnent une dose placebo en début de TRO, afin d'éliminer une possible réaction adverse non allergique, chez des patients anxieux. Les doses sont ensuite délivrées de manière croissante, avec un intervalle entre chaque, afin de contrôler une éventuelle réaction.

Le test est arrêté si des symptômes objectifs de réactions allergiques apparaissent. Dans le cas le TRO est positif, l'allergie est confirmée et le traitement sera contre-indiqué. Le patient reçoit un traitement adapté à ses symptômes et il est surveillé le temps nécessaire à l'arrêt de la réaction. Le test s'arrête également lorsque la dose thérapeutique est atteinte. Le patient est ensuite surveillé ; dans l'idéal, le temps correspondant à au moins 5 fois la demi-vie du médicament (délai minimum de 2h).

Lors d'histoire ancienne probable, certaines équipes réitèrent les tests cutanés après un TRO négatif (28). En effet, la mémoire immunitaire tissulaire peut rapidement s'estomper, comme vu précédemment, et le TRO sert alors de « resensibilisation » (31).

Le TRO est également le gold standard chez l'enfant. Concernant les histoires immédiates, les auteurs s'accordent sur un TRO sous surveillance médicale. Par contre, plusieurs protocoles existent pour les réactions retardées. Soit, la réintroduction est rapide, sous surveillance médicale. Le plus souvent, deux doses sont prescrites et le cumul correspond à la dose poids de l'enfant (1)(32). Soit l'antibiotique est redonné à l'enfant, sur plusieurs jours, sous surveillance hospitalière ou à domicile (4)(9). Dans les deux cas, un plan d'action, en cas de réaction à distance ou à domicile, est remis aux parents ; ainsi qu'une ordonnance d'antihistaminiques et de corticoïdes. Selon la littérature, il apparaît que le diagnostic d'allergie, se fait le plus souvent lors du TRO rapide, à l'hôpital, dans les heures qui suivent la réintroduction. Les réactions à domicile observées, sont la plupart d'entre elles, sans gravité (5).

5.5 c) Valeur du TRO

Les études s'accordent sur une valeur prédictive négative d'environ 90 à 95% (33), ce qui explique son statut de gold standard. Concernant les « retests », entre 1 à 16% des patients sont resensibilisés après le TRO (jusqu'à 25% dans l'étude de Garcia (28)). Ainsi, dans une histoire probable datant de plus d'un an, avec des tests cutanés et un TRO négatifs, il est licite de proposer de refaire les tests cutanés environ 1 mois après le TRO.

En pédiatrie, après bilan allergologique, moins d'un quart des enfants suspects d'allergie à un antibiotique présente, au finale, une allergie médicamenteuse prouvée. Cela est dû principalement, aux nombreuses « étiquettes d'allergie », posées devant une éruption sous antibiothérapie.

VI. Éruptions chez l'enfant

Les éruptions sont fréquentes chez l'enfant : environ 150 cas pour 100.000 (2). 70 à 80 % d'entre elles ont une cause infectieuse. L'incidence de ces manifestations cutanées est maximale vers l'âge de 4ans et l'infection à entérovirus (*Picornavirus*) semble la plus fréquente. Il existe différentes maladies éruptives infantiles, dont quelques exemples sont présentés ci-dessous.

L'érythème infectieux ou 5^{ème} maladie

Cette infection due au parvovirus B19, touche les enfants d'âge scolaire. Elle débute par un aspect rouge vif des joues (« comme une gifle »), suivie d'une éruption réticulée, symétrique, sur les avant-bras et les cuisses. Elle peut s'accompagner de quelques macules rosées sur le thorax, mais n'atteint jamais les muqueuses. Elle s'amende en quelques jours, maximum quelques semaines et peut être ravivée par la pression, la chaleur, le soleil ou l'exercice physique. L'enfant est en bon état général, sans fièvre avec parfois un prurit cutané. Le traitement est symptomatique et il n'y a pas de mesure d'éviction sauf pour les sujets à risque, comme la femme enceinte (34).

La roséole ou érythème subit ou 6^{ème} maladie

Les enfants d'âge préscolaire, de 6 à 24 mois, sont concernés par cette infection à Herpesvirus humain de type 6B. L'éruption de macules rosées, préférentiellement au niveau du tronc et du visage, apparait dès la disparition de la fièvre et régresse en 3 jours. Quelques macules au niveau du palais mou peuvent s'observer, nommées taches de Nagayama. La fièvre est élevée, pendant 3 à 5 jours et une éviction de la collectivité est souhaitable pendant cette période fébrile. L'enfant est en bon état général. Le traitement est également symptomatique (34).

La rougeole

Malgré les campagnes de vaccination, il existe une recrudescence de cette maladie. Elle touche le nourrisson et l'adolescent. L'éruption maculopapuleuse, sous forme de rash, débute au niveau du front, puis suit une évolution descendante. Une fièvre élevée, ainsi qu'un malaise général et une irritabilité, accompagnent le tableau clinique. Les muqueuses sont atteintes, avec un érythème bucco-pharyngé et conjonctival. La guérison apparaît en une dizaine de jours. Une éviction d'au moins quatre jours, après le début des symptômes, est obligatoire. Le traitement repose surtout sur la prévention des sujets contacts, avec une vaccination. Des gammaglobulines peuvent également être prescrites, dans les 6 jours suivant le diagnostic. Il existe quelques complications graves dont l'encéphalite et la pneumonie (34).

D'autres maladies éruptives existent chez l'enfant dont : la rubéole, la maladie de Kawasaki... Malgré ces descriptions précises, l'éruption est rarement typique et le diagnostic n'est pas posé de façon certaine. De plus, la plupart d'entre elles ont comme diagnostic différentiel une éruption d'origine médicamenteuse. Cela explique l'importance des consultations en allergologie pédiatrique, pour confirmer ou infirmer l'allergie.

MATERIEL ET METHODES

L'objectif de cette étude est de d'évaluer notre protocole en deux doses après plusieurs mois de pratique. En d'autres termes, nous cherchons à définir parmi les enfants ayant eu un test de réintroduction négatif, combien d'entre eux ont présenté une réaction lors de la reprise de l'antibiotique, sur plusieurs jours, à domicile.

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, non contrôlée, effectuée en pédiatrie, au CHU de Nantes. Elle représente une évaluation de nos pratiques professionnelles.

Cette étude se base sur une première étude, effectuée par le Dr Colas, qui propose la mise en place d'un arbre décisionnel pour la réalisation d'un test de réintroduction médicamenteuse rapide, en deux doses, chez l'enfant.

Déroulement des recrutements, calendrier

Le premier recrutement des patients pour les tests de réintroduction oraux (TRO) a été effectué lors d'une consultation d'allergologie à l'hôpital mère enfant de Nantes. Les enfants ayant eu des tests cutanés négatifs (TC), lorsqu'ils étaient disponibles et validés par l'ENDA/EAACI, ont été réintroduits. Il en est de même pour les enfants ayant présenté une histoire clinique peu ou pas inquiétantes, pour lesquelles les TC non pas été réalisés, car n'étant pas validés par l'ENDA/EAACI. Une première étude a évalué les réactions lors des TRO effectués soit en HDJ ambulatoire, soit en HDJ conventionnel.

Le recrutement de l'étude actuelle porte sur les enfants ayant eu un TRO négatif, suite à cette première étude.

Tableau 1 : *Calendrier des recrutements*

Avant octobre 2013	Octobre 2011 - octobre 2013	Janvier 2014 - janvier 2015
Consultation d'allergologie +/-TC	Test de Réintroduction Oral (TRO)	Appels téléphonique par l'interne

↑
Début de l'étude

Consultation d'allergologie et Réaction initiale

Le premier recrutement des enfants de cette étude a eu lieu lors des consultations d'allergologie pédiatrique à l'hôpital mère enfant (HME) de Nantes. Concrètement, la consultation débute par un interrogatoire sur les antécédents personnels et familiaux de l'enfant puis sur l'histoire de la réaction allergique. Le carnet de santé est consulté à cet effet.

Tests cutanés

Les tests cutanés sont ensuite effectués avec l'antibiotique suspect à la concentration maximale recommandée par le consensus de l'ENDA/EAACI. Ces tests ne sont réalisés que lorsqu'ils existent et qu'ils sont validés pour les antibiotiques considérés. Un prick-test est effectué en premier et est lu à 15 minutes. Si celui-ci est négatif et qu'il existe une forme injectable du produit, une intradermoréaction (IDR) est réalisée. L'IDR est lue à 20 minutes pour les suspicions de réactions immédiates. En cas d'histoire retardée, on ajoute une lecture à 24h, 48h et 72h de l'IDR à domicile et/ou un patch test. Si les tests cutanés sont positifs, l'enfant est diagnostiqué allergique à l'antibiotique suspect et une alternative était recherchée. Une carte d'allergie est remise contre-indiquant la reprise de l'antibiotique. On propose ensuite à ces enfants une réintroduction d'alternative(s), en fonction des TC. En cas de négativité des tests cutanés, une réintroduction de l'antibiotique est proposée en milieu hospitalier.

Tableau 2 : Concentrations maximales recommandées pour les tests cutanés, inspiré de l'ENDA/EAACI

Antibiotiques	Prick Test	IDR	Patch test
Amoxicilline	20mg/ml	20mg/ml	5%
Amoxicilline + Acide clavulanique	20mg/ml	20mg/ml	5%
Cefpodoxime	2mg/ml	2mg/ml	5%
Ceftriaxone	2mg/ml	2mg/ml	5%
Céfixime	2mg/ml	2mg/ml	5%
Phénoxyéthylpénicilline	20mg/ml	20mg/ml	5%
Céfuroxime	NC	NR	NC
Cotrimoxazole	NR	NR	30% (NS)
Josamycine	100mg/ml	0,01mg/ml	NC

Inspiré de Brockow et al, Allergy 2013

NC : Non connu

NR : non recommandé

NS : Non spécifique

Les concentrations maximales pour les tests cutanés aux β lactamines (première partie du tableau) sont celles recommandées par l'ENDA/EAACI. Les concentrations maximales des tests aux antibiotiques non β lactamines, sont uniquement référencées par l'ENDA/EAACI. Leur réalisation n'est en effet pas validée, du fait de leur valeur diagnostique non démontrée.

Test de Réintroduction orale (TRO)

La réintroduction médicamenteuse ne concerne que les enfants ayant eu des tests cutanés négatifs à l'antibiotique suspect, en consultation d'allergologie. Si les tests cutanés n'ont pas pu être réalisés, seuls les enfants ayant présenté une histoire non inquiétante et non grave sont réintroduits. Ainsi, les manifestations allergiques graves, dont les toxidermies, sont exclues de la réintroduction, comme conseillé par la littérature. Dans notre centre, par souci de sécurité, les décisions de Test de Réintroduction sont toujours validées par au moins deux allergologues. La réintroduction est contre indiquée si l'enfant présente une infection importante, une antibiothérapie en cours, de la fièvre ou s'il est en crise d'asthme. Avant la réintroduction, il est demandé au patient d'arrêter les antihistaminiques au moins 8 jours et les bêtabloquants 48h, s'il n'existe pas de contre-indication du cardiologue.

Lorsque l'enfant arrive en HDJ, il est examiné par un médecin et ses constantes sont prises : pouls, tension artérielle (TA) et température. L'examen clinique s'attarde en particulier sur l'auscultation pulmonaire, afin d'exclure une exacerbation d'asthme, qui contre-indique le TRO. L'examen cutané est également réalisé systématiquement et permet de comparer l'état cutané initial, lors de la survenue d'une éventuelle réaction.

Le TRO ne se fait qu'avec l'accord écrit d'au moins un responsable légal de l'enfant, récupéré avant le début du test. Le déroulé de la réintroduction est également expliqué au(x) parent(s) et à l'enfant lorsqu'il est en âge de comprendre.

Deux types de TRO sont possibles (Tableau 3), dans notre protocole, en fonction de l'histoire clinique de la réaction allergique et du terrain. S'il s'agit d'une réaction immédiate, dans l'heure suivant la prise du traitement, ou d'une réintroduction d'alternative, la réintroduction médicamenteuse se fait de façon prudente en hôpital de jour (HDJ) conventionnel. Les patients présentant un terrain fragile ou des comorbidités bénéficient également de ce protocole prudent. S'il s'agit d'une réaction retardée, la réintroduction se déroule en HDJ ambulatoire. Dès que possible, la réintroduction s'effectue par la même voie d'abord que celle utilisée lors de la réaction initiale ayant conduit au bilan allergologique.

Le TRO en HDJ ambulatoire se déroule sur environ 2 heures et comporte 2 doses. L'enfant reçoit une première dose, correspond à $1/10^{\text{ème}}$ de sa dose poids et 30 minutes après, une dose complète. Entre ces 2 doses, l'enfant est examiné et les constantes sont reprises. Après la dose complète, l'enfant est surveillé 2 heures, dans la salle d'attente du service. Le TRO en HDJ conventionnel se caractérise par la pose d'une voie veineuse et par une réintroduction plus progressive du médicament. Au total, 5 doses sont délivrées, la première correspondant au $1/10000^{\text{ème}}$ de la dose-poids et la dernière étant la dose complète. Les doses sont données toutes les 30 minutes. L'examen clinique et la prise des constantes sont effectués entre chaque dose. Après la dernière dose, l'enfant est surveillé 3 heures.

Tableau 3: Description des protocoles réalisés pour le TRO

	Protocole prudent HDJ conventionnel	Protocole HDJ ambulatoire
Surveillance des patients	Patients hospitalisés dans un lit	Patients en consultation
Evolution des doses-poids des antibiotiques <i>Doses données toutes les 30 minutes per os si galénique orale, ou IV, selon histoire clinique</i>	1/10000 (facultatif) 1/1000 1/100 1/10 ½ 1	1/10 1
Voie veineuse	Oui	Non
Surveillance à la fin du test	3 heures	2 heures
Durée du protocole	6 heures	3 heures

En cas de réaction, l'enfant reçoit un traitement en fonction des symptômes présentés et le TRO est arrêté. L'enfant est alors considéré comme allergique à l'antibiotique réintroduit et celui-ci est contre-indiqué. Une carte d'allergie est remise au(x) parent(s) de l'enfant.

Appels téléphoniques

Les appels téléphoniques pour le recueil des informations ont été réalisés, de janvier 2014 à janvier 2015, par l'interne, en stage d'allergologie. Après s'être présentée, l'interne demandait au(x) parent(s) l'accord, pour répondre au questionnaire. Le questionnaire portait principalement sur la reprise de l'antibiotique depuis la réintroduction et sur sa tolérance. Si le traitement n'avait pas été repris, on s'intéressait au motif de non délivrance du médicament. En cas de réaction à la reprise du traitement celle-ci était décrite. Afin d'avoir les données les plus fiables possibles, il était demandé aux parents de vérifier dans le carnet de santé les informations. Le médecin traitant pouvait également être contacté, en cas de besoin, pour vérification.

Patients

Tous les enfants ayant eu un TRO négatif entre octobre 2011 et octobre 2013 ont été inclus. Il s'agit donc des enfants qui n'étaient plus considérés comme allergiques à l'antibiotique suspect, après bilan allergologique complet. Ces enfants ont été recontactés par téléphone entre janvier 2014 et

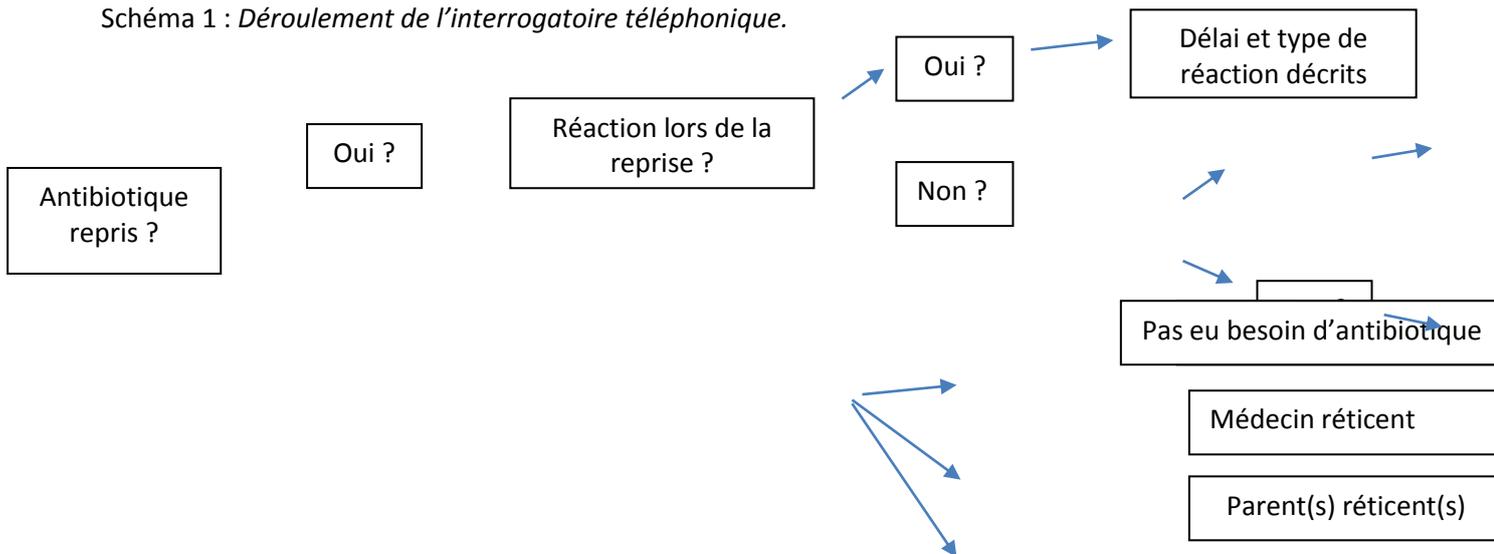
janvier 2015. La période d'étude a été choisie sur 1 an, afin de permettre l'inclusion de suffisamment d'enfants.

Questionnaire

Celui-ci portait sur la reprise ou non du traitement, lors d'une cure, à distance du TRO, ainsi que sur sa tolérance, c'est-à-dire la survenue d'une réaction.

Ce questionnaire était structuré selon le schéma n°1.

Schéma 1 : Déroulement de l'interrogatoire téléphonique.



Si le traitement a été repris et que l'enfant a présenté une réaction, le délai et le type de réaction sont décrits et classés selon les tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : Délai de la réaction :

< 1h	1 à 6h	6 à 24h	> 24h	1 à 4 jours	> 4 jours	inconnu	Alternative *
------	--------	---------	-------	-------------	-----------	---------	---------------

Tableau 5 : Types de réaction

1. éruption non étiquetée	4. érythème maculo-papuleux	7. œdème(s) localisé(s)
2. urticaire généralisé	5. asthme, gêne respiratoire	8. prurit, signes subjectifs
3. urticaire localisé	6. troubles digestifs	9. alternative *

* Alternative = enfant allergique pour lequel une alternative est recherchée. Exemple : enfant allergique à l'amoxicilline : TRO à la ceftriaxone.

Analyse statistique

Notre travail était essentiellement descriptif, aussi, il n'a pas nécessité d'analyse statistique spécialisée. Les résultats s'appuient sur de simples calculs de pourcentages. Les données sont enregistrées sous forme de tableau Excel.

Cadre légal

L'accord du CCPPRB (*Comité Consultatif pour la Protection des Personnes Participant à une Recherche Biologique et Médicale*) n'a pas été demandé car cette étude n'a aucune influence sur le choix, les modalités et la réalisation des soins. Aucun prélèvement de quelque nature que ce soit n'a été effectué dans le cadre de cette étude. Seules les informations orales, obtenues après accord du ou des responsable(s) légal(aux) des enfants ont été utilisées, ainsi que les données administratives des dossiers patients.

RESULTAT

186 enfants ont été inclus dans l'étude. Les données étaient manquantes pour 8 d'entre eux : soit les coordonnées téléphoniques n'étaient pas à jour, soit il n'y avait pas de réponse après plusieurs appels. La population analysable de notre étude est donc de 178 patients, composée de 57,5% de filles et 42,5% de garçons. Les enfants étaient âgés de 14 mois à 16 ans avec un âge moyen de 6 ans. Le délai minimum entre le TRO et l'appel téléphonique était de 1 an (Tableau 6).

Tableau 6 : *Descriptif des 176 enfants inclus dans l'étude.*

Caractéristiques patients	Traitement repris (n = 81)	Traitement non repris (n=97)
<i>Sexe (garçon/fille)</i>	40/41	39/58
<i>Age lors de TRO (années)</i>	5,1	7,3
<i>TRO ambulatoire/conventionnel</i>	63/18	79/17
<i>Délai réaction initiale</i>		
Immédiate et intermédiaire	14 (17,2%)	13 (13,4%)
< 1 heure	3 (3,7%)	7 (8,6%)
1-6 heures	11 (13,6%)	6 (7,4%)
Retardée	59 (72,8%)	83 (85,6%)
6-24 heures	4 (4,9%)	18 (18,6%)
24 heures	9 (11,1%)	13 (13,4%)
1-4 jours	26 (32%)	25 (25,8%)
> 4 jours	21 (25,9%)	16 (16,5%)
délai inconnu	7 (8,6%)	8 (8,2%)
alternative	0	4 (4,1%)
<i>Type réaction initiale</i>		
éruption non étiquetée	3 (3,7%)	5 (5,2%)
urticaire généralisée	26 (32%)	22 (22,7%)
urticaire localisée	12 (14,8%)	19 (19,6%)
EMP	33 (40,7%)	43 (44,3%)
asthme, gêne respiratoire	1 (1,2%)	0
troubles digestifs	1 (1,2%)	0
œdème(s) localisé(s)	5 (6,1%)	4 (4,1%)
prurit, signes subjectifs	0	0
alternative	0	3 (3,7%)
<i>Type d'antibiotique</i>		
Amoxicilline	47 (58%)	63 (64,9%)
Amoxicilline-acide clavulanique	25 (30,9%)	15 (15,5%)
Cefpodoxime	6 (7,4%)	9 (9,2%)
Ceftriaxone (IV)	0	4 (4,1%)
Cotrimoxazole	0	3 (3,7%)
Josamycine	0	1 (1%)
Céfixime	0	1 (1%)
Phénylméthylpénicilline	1 (1,2%)	1 (1%)
Céfuroxime	2 (2,5%)	0

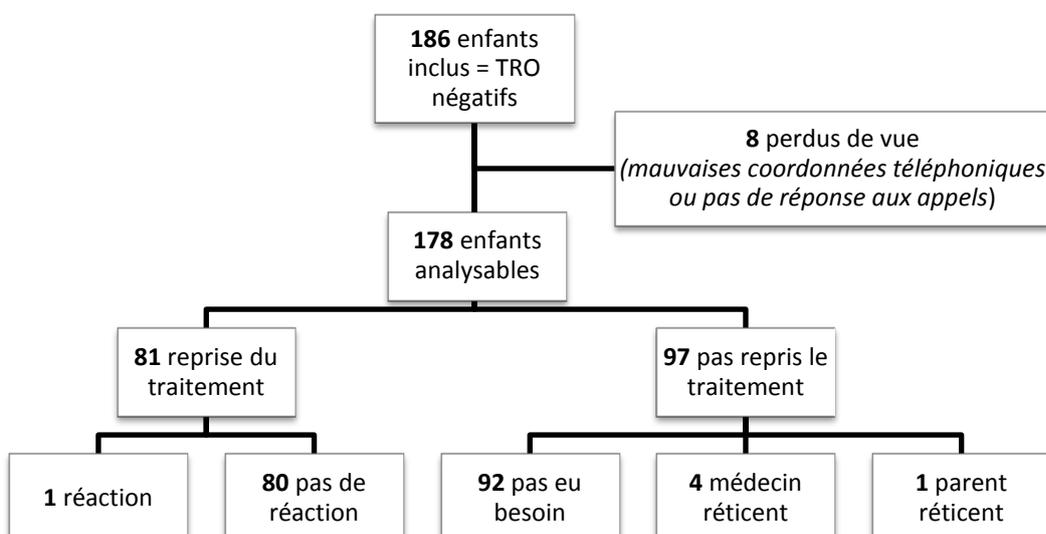
Questionnaire téléphonique

81 enfants (45,5%) ont repris l'antibiotique à domicile, à distance du TR. Le traitement a bien été toléré chez 80 enfants (98,8%). Le traitement n'a pas été repris chez 97 enfants (54,5%). Parmi eux, 92 (94,8%) n'en ont pas eu besoin ; pour 4 d'entre eux (4,2%) le médecin traitant était réticent ; et pour 1 (1%) le(s) parent(s) étai(en)t réticent(s) à la reprise du traitement.

Seule 1 réaction à domicile lors de la reprise du traitement a été observée. Il s'agissait d'un enfant qui a actuellement 8 ans. La réintroduction a été faite à l'âge de 4 ans et 10 mois pour l'amoxicilline, en HDJ ambulatoire. La réaction initiale était un exanthème maculo-papuleux, plus de 6 jours après la prise d'Amoxicilline. La réaction à domicile rapportée est une urticaire fugace, de moins de 24 heures, entre J8 et J10, d'un traitement par Amoxicilline. A noter que les parents ne sont pas inquiets et n'interdiront pas une autre cure de cet antibiotique si besoin.

Lors du recueil des données, 2 autres enfants ont retenus note attention. Ils auraient présenté une réaction, mais seulement à la première reprise de l'antibiotique, à domicile. Le premier rapportait une urticaire au 8^{ème} jour d'un traitement par Amoxicilline-Acide Clavulanique. Nous avons revu cet enfant en consultation, refait des tests cutanés négatifs, en prick et IDR, à l'Amoxicilline-Acide Clavulanique, à la concentration maximale recommandée de 25mg/ml. Nous avons ensuite proposé une reprise de l'Amoxicilline-Acide Clavulanique, à la dose de 1g trois fois par jour pendant trois jours. Aucune réaction n'a été observée. Le deuxième enfant a présenté une éruption maculo-papuleuse fugace, 48 heures après la prise d'Amoxicilline. Selon leurs propos, les parents n'étant pas inquiets de la réaction présentée, d'autres cures ont suivi, sans réaction. Devant l'absence de réaction à la reprise de l'antibiotique, ces 2 enfants ont été classés dans la catégorie : reprise du traitement sans réaction. Ils ne sont donc pas étiquetés allergiques à ces antibiotiques.

Schéma 2 : Flow chart



Reprise du traitement en fonction de la réaction initiale

151 enfants (84,8%) avaient présenté une réaction initiale retardée, plus de 6 heures après la prise du traitement. Parmi ces histoires initiales retardées, 66 enfants (43,7%) ont repris le traitement. L'enfant qui a réagi à domicile est située dans cette catégorie. 85 enfants (56,7%) avec une histoire initiale retardée n'ont pas repris le traitement. Parmi eux, 4 médecins (4,7%) étaient réticents à la reprise du traitement chez l'enfant et 1 parent (1,2%) l'était. Dans les réactions initiales immédiates, 3 enfants (30%) ont repris l'antibiotique sans réactions et 7 (70%) ne l'ont pas repris car ils n'en avaient pas besoin. Les 11 enfants (64,7%) qui ont repris l'antibiotique dans les réactions initiales intermédiaires n'ont également pas réagi. Les 6 enfants (35,3%) restant n'ont pas repris l'antibiotique car ils n'en avaient pas besoin.

Tableau 6 : Reprise du traitement en fonction de la réaction initiale

Délai réaction initiale	Traitement repris (n = 81)		traitement non repris (n = 97)		
	réaction (n = 1)	pas de réaction (n = 80)	pas besoin (n = 92)	MR (n = 4)	PR (n = 1)
<i>Immédiate et intermédiaire</i>					
< 1 heure (n = 10)	0	3 (3,7%)	7 (7,2%)	0	0
1-6 heures (n = 17)	0	11 (13,5%)	6 (6,1%)	0	0
<i>Retardée (n = 151)</i>					
6-24 heures (n = 23)	0	4 (4,9%)	18 (18,6%)	1 (1%)	0
24 heures (n = 22)	0	9 (11,1%)	11 (11,3%)	1 (1%)	1 (1%)
1-4 jours (n = 50)	0	21 (25,9%)	16 (16,5%)	0	0
> 4 jours (n = 37)	1 (1,2%)	20 (24,7%)	14 (14,4%)	2 (2%)	0
délaï inconnu (n = 15)	0	7 (8,6%)	8 (8,2%)	0	0
alternative (n = 4)	0	0	4 (4,1%)	0	0

MR = Médecin réticent

PR = Parent(s) réticent(s)

Reprise du traitement en fonction du Test de réintroduction orale

Tous les enfants ont été réintroduits avec l'antibiotique suspect, lors de la réaction initiale. Il était en effet demandé au(x) parent(s), sur leur convocation, d'amener l'antibiotique concerné. 36 enfants (20,2%) ont été réintroduits en HDJ conventionnel et 142 (79,8%) en HDJ ambulatoire.

Deux enfants avaient eu une réintroduction d'alternative à l'amoxicilline, en HDJ conventionnel. La première, âgée de 4 ans, avait reçu comme alternatives de la ceftriaxone et du Cefpodoxime. Elle était prouvée allergique à la pénicilline G, à l'amoxicilline et au Céfuroxime. Chez la deuxième, âgée de 14 ans, seule la Ceftriaxone a été introduite. Aucun de ces 2 enfants n'a repris l'antibiotique

réintroduit comme alternative à domicile, car aucun d'entre eux n'a eu besoin d'antibiotique suite au TRO.

Six enfants ont eu 2 TRO, dont une pour des alternatives, vu ci-dessus. Parmi eux, seul un enfant a repris un des traitements réintroduits, et il n'a pas présenté de réaction.

Le délai entre la réaction initiale et le TRO s'étendait de 1 mois à 15 ans. 60 enfants (33,7%) ont eu une réintroduction moins d'un an après leur réaction. La majorité des enfants ont eu leur TRO dans les 2 ans suivant leur réaction (104 enfants, soit 58,4%).

Reprise du traitement en fonction de l'antibiotique réintroduit

Le TR concernait un antibiotique parmi les 9 suivants : Amoxicilline, Amoxicilline-acide clavulanique, Cefpodoxime, Ceftriaxone, cotrimoxazole, Josamycine, Céfixime, Phénoxyéthylpénicilline, Céfuroxime.

La molécule la plus réintroduite est l'amoxicilline avec 110 TRO (61,8%). 47 enfants (42,7%) ont repris l'amoxicilline et 1 enfant (2,1%) a réagi à domicile. En deuxième position se trouve l'Amoxicilline-Acide Clavulanique avec 40 TRO (22,5%) et une reprise du traitement pour 25 d'entre eux (62,5%). Pour la cefpodoxime, 6 enfants (40%) sur les 15 réintroduits (8,4%) ont repris le traitement à domicile sans réaction. Enfin les 2 enfants réintroduits pour la céfuroxime (1,1%) ont repris ce traitement sans réaction à domicile. Aucun enfant n'a repris les traitements suivant : ceftriaxone, Cotrimoxazole, Josamicine et Céfixime.

Tableau 7: Reprise du traitement en fonction de l'antibiotique réintroduit

Antibiotiques	Traitement repris (n = 81)		Traitement non repris (n = 97)		
	réaction (n = 1)	pas de réaction (n = 80)	pas besoin (n = 92)	MR (n = 4)	PR (n = 1)
Amoxicilline (n = 110)	1 (1,2%)	46 (56,8%)	60 (6,2%)	2 (2%)	1 (1%)
Amoxicilline-acide clavulanique (n = 40)	0	25 (30,9%)	13 (13,4%)	2 (2%)	0
Cefpodoxime (n = 15)	0	6	9 (9,3%)	0	0
ceftriaxone (n = 4)	0	0	4 (4,2%)	0	0
Cotrimoxazole (n = 3)	0	0	3 (3%)	0	0
Josamicine (n = 1)	0	0	1 (1%)	0	0
Céfixime (n = 1)	0	0	1 (1%)	0	0
Phénylméthyl-pénicilline (n = 2)	0	1 (1,2%)	1 (1%)	0	0
Céfuroxime (n = 2)	0	2 (2%)	0	0	0

DISCUSSION

Cette étude monocentrique, rétrospective, non contrôlée effectuée en pédiatrie, au CHU de Nantes, a permis de confirmer et de valider nos pratiques professionnelles, concernant notre protocole de réintroduction médicamenteuse. En effet, nous avons obtenu une valeur prédictive négative de 98,8%. Autrement dit, seul 1 enfant a présenté une réaction cutanée à domicile, lors de la reprise de l'antibiotique réintroduit. Cette réaction était d'ailleurs bénigne, à type d'urticaire fugace au 8^{ème} jour du début du traitement par amoxicilline. Les parents de cet enfant ne sont pas inquiets et ne refuseront pas la reprise de cet antibiotique ultérieurement, si nécessaire. Pour rappel, l'histoire initiale de cet enfant était une éruption maculo-papuleuse, plus de 4 jours après le début de la prise d'amoxicilline. La réaction cutanée fugace, bénigne et retardée lors de la reprise dans la « vraie vie » à domicile évoque plus un mécanisme viro-induit qu'une véritable allergie médicamenteuse : dans ce délai, les allergies vraies se traduisent par des tableaux de toxidermie, plus ou moins sévères, persistant au moins quelques jours.

Notre protocole de réintroduction médicamenteuse permet donc de diagnostiquer de manière fiable l'absence d'allergie chez les enfants suspectés de l'être. Il nous paraît important que ce protocole se déroule en toute sécurité. Cela peut se faire grâce à l'orientation, dès le départ, de l'enfant selon sa réaction initiale et l'existence de comorbidités. Ainsi, les enfants présentant une cardiopathie sévère ou une insuffisance respiratoire ont été réintroduits selon le protocole prudent, en HDJ conventionnel. Dans l'étude précédente du Dr Colas (35), sur laquelle se base cette étude, 2 enfants porteurs d'un QT long congénital ont été réintroduits selon le protocole prudent, après arrêt des bêtabloquants 48h avant le test de réintroduction orale (TRO). Devant la crainte d'une crise d'asthme, 4 enfants asthmatiques sévères, sous fortes doses de corticoïdes inhalés, ont également suivi le protocole prudent. Ce TRO en HDJ conventionnel, a aussi été choisi pour toutes les histoires immédiates, survenues dans l'heure ou les 3 heures suivant la prise du traitement. Les autres réactions, retardées et non préoccupantes, ont été réintroduites en deux doses, en HDJ ambulatoire. Les réactions d'anaphylaxie sévère avec forte imputabilité médicamenteuse, les toxidermies sévères, les atteintes d'organes profonds et les maladies sériques ont été exclues de ce protocole. Dans les cas d'anaphylaxie sévère avec forte imputabilité médicamenteuse, une recherche d'alternative a été d'emblée proposée, orientée par des tests cutanés lorsque ceux-ci étaient disponibles et fiables. En effet, dans le cadre des réactions immédiates, il est possible de déclencher une réaction systémique sévère même avec un test de réintroduction prudent, et parfois même lors de la réalisation des tests cutanés (36). Ce phénomène est en partie lié à la gravité de la réaction initiale, et au seuil de réactivité du sujet. Concernant les toxidermies sévères, il n'existe actuellement aucun traitement permettant d'arrêter leur processus. La mortalité de ces affections est élevée, notamment pour les

nécrolyses épidermiques toxiques, avec un taux de décès supérieur à 20%. De plus, lorsqu'elles ne sont pas létales, ces réactions sont à l'origine de nombreuses séquelles. Il a été prouvé que le risque de récurrence est fréquent, lors de la reprise du traitement, chez les patients ayant présenté un syndrome de Steven Johnson (17). La contre-indication à vie du (des) médicament(s) suspects est donc la règle ; dans certains cas les patchs-tests, réalisés prudemment, confirment la responsabilité d'une molécule.

Dans l'étude du Dr Colas, 1^e réaction a été observée dans chaque protocole (rapide/prudent). Aucune réaction grave n'a eu lieu. Ces réactions représentaient 2% des 108 enfants inclus. Ce chiffre peu élevé confirme l'idée générale des explorations pédiatriques à ce sujet : l'allergie chez l'enfant est très souvent surestimée. Les pourcentages varient peu, d'une étude à l'autre, et l'estimation des enfants réellement allergiques ne dépasse pas les 10%. Ainsi, une autre étude suisse ne retrouve que 6,8% d'enfants allergiques à la pénicilline. Ces enfants s'étaient présentés aux urgences avec une urticaire ou un rash maculo papuleux (3). Cette surestimation de l'allergie chez l'enfant provient en partie du fait que les éruptions cutanées à type de « rash » sont fréquentes dans cette tranche d'âge. Une étude estime ces réactions cutanées à environ 150 cas pour 10000 enfants (2). En effet, la première cause des éruptions bénignes chez l'enfant, à type d'urticaire ou de rash maculo-papuleux, est l'infection elle-même.(3). L'interaction entre l'antibiotique et l'infection virale semble également favoriser ces éruptions, à l'instar du classique rash sous amoxicilline en cas de mononucléose infectieuse (37). On peut se demander quels sont les facteurs favorisant cette surestimation. D'un côté, les antibiotiques sont les médicaments les plus prescrits, chez les enfants, à travers le monde. En Europe, Les β lactamines sont la classe d'antibiotiques la plus largement prescrite chez l'enfant, avec environ 3,6 g à 23 g/jour pour 1000 personnes (38). Cette consommation est en augmentation continue depuis la découverte de la Pénicilline. La croissance de cette utilisation pourrait expliquer la fréquence des effets secondaires, dont les éruptions d'allure allergique. A cela s'ajoute un probable « surdiagnostic » de la part des médecins. Ainsi, devant une éruption sous antibiothérapie, le diagnostic d'allergie est souvent retenu de crainte d'une réaction plus grave lors de la reprise du traitement. Cette attitude prudente ne peut être critiquée.

Le problème survient lorsque l'enfant devient adulte et que l'étiquette d'allergie à un antibiotique persiste. Il est donc important d'explorer rapidement les suspicions d'hypersensibilités médicamenteuses chez l'enfant. En effet, certaines infections graves nécessitent une antibiothérapie d'urgence et une allergie non avérée peut représenter une réelle perte de chance. C'est notamment le cas lorsqu'un enfant étiqueté « allergique aux β lactamines », présente une méningite avec nécessité d'injection rapide de ceftriaxone (Rocéphine®). En dehors de ces cas d'urgence, l'utilisation d'antibiothérapies de deuxième intention peut favoriser l'émergence de mutants résistants. Les angines à streptocoque β hémolytique du groupe A représentent entre 20 et 25% des angines chez

l'enfant. L'efficacité de l'amoxicilline sur cette souche dépasse les 90%. En France, les macrolides restent le traitement de 2^{ème} intention, en cas d'allergie aux pénicillines. En effet, bien que la proportion de souches de streptocoque A résistante aux macrolides ait diminué depuis 2005, elle atteint encore près de 10% (39). La nécessité d'adapter l'antibiothérapie devant l'étiquette d'allergie aux pénicillines a également des conséquences économiques. Ainsi, une étude américaine évalue un coût de prescription d'en moyenne 30 à 40% plus élevé, chez les patients suspects d'allergie aux pénicillines (40).

Il est donc nécessaire d'explorer rapidement ces enfants, par une enquête allergologique et surtout un test de réintroduction médicamenteuse. Ces tests sont d'ailleurs justifiés selon l'ENDA/EAACI (30). Une étude française portant sur les réintroductions médicamenteuses chez l'enfant s'appuie sur ces recommandations et résume leurs indications selon trois possibilités (5):

- Si les tests cutanés (TC) et/ou les tests in vitro sont négatifs, malgré une histoire clinique plutôt évocatrice d'allergie. Le TRO sera alors la deuxième étape dans l'exploration de l'allergie.

- Si les TC et/ou les tests in vitro sont non ou peu fiables, on pourra proposer un TRO d'emblée. C'est le cas de certaines classes d'antibiotiques, comme les macrolides ou les quinolones, dont la sensibilité et la spécificité des tests cutanés sont faibles. La réalisation des TC n'est d'ailleurs pas recommandée par l'ENDA/EAACI (21).

- Le TRO pourra également être réalisé d'emblée, si l'histoire clinique est non ou peu évocatrice d'une hypersensibilité médicamenteuse et/ou s'il existe un diagnostic différentiel plus probable. L'ENDA prend comme exemple une symptomatologie vagale ou tous signes subjectifs. L'étude de Ponvert (5) ajoute, dans cette catégorie, les éruptions d'allure virale chez l'enfant sous antibiotique.

Dans notre étude Nantaise, tous les enfants ont eu des tests cutanés avant le TRO, lorsqu'ils étaient validés, que la réaction initiale ait été immédiate ou retardée. Il s'agissait de la mise en place de notre protocole et nous souhaitons assurer un maximum de sécurité. 2 enfants sur les 108 ont ainsi été diagnostiqués allergiques sur la positivité des TC, dans un article précédent (35). Pourtant, des études démontrent les limites de ces tests cutanés, notamment dans l'exploration des réactions retardées chez l'enfant. Ainsi, dans l'étude suisse vue précédemment, tous les enfants ayant eu des TC positifs à la pénicilline ont été réintroduits. 50% des enfants ont bien toléré l'antibiotique : il y avait donc 50% de faux positifs, ce qui est énorme au vu des conséquences que cela peut engendrer (éviction à vie des pénicillines). Les auteurs proposent donc la réalisation des TC uniquement chez les enfants rapportant une histoire d'hypersensibilité immédiate à la pénicilline.(3). Dans la même idée, une étude espagnole propose la réintroduction orale des β lactamines, en première intention, sans TC préalable, chez les enfants à faible risque de réactions. Autrement dit, ils excluent : les enfants dont la réaction était une urticaire immédiate, les enfants ayant eu au moins deux réactions au même médicament, ceux dont le tableau clinique correspondait à une toxidermie sévère et ceux ayant réagi

à la forme injectable du médicament. Ces critères leur ont permis de réaliser des TRO, en sécurité, et seule 1 réaction chez les 50 enfants a été rapportée (1). De même que pour les tests cutanés, la valeur diagnostique des tests in vitro explorant l'hypersensibilité immédiate (dosage des IgE sériques spécifiques, test d'activation des basophiles, de la libération d'histamine ou des leucotriènes) et de l'hypersensibilité non immédiate (test d'activation lymphocytaire et de dosage des cytokines) est faible (5). Leur réalisation chez l'enfant est d'autant moins justifiée que la prise de sang est le plus souvent source de douleur et de pleurs.

Ainsi, tous les auteurs s'accordent sur l'intérêt d'un TRO chez l'enfant suspect d'allergie aux antibiotiques, dont l'histoire clinique est peu ou pas préoccupante. Pour les histoires immédiates avec des TC négatifs, la réintroduction est le plus souvent prudente et les protocoles s'effectuent sous surveillance hospitalière, comme il est recommandé par l'ENDA/EAACI (30). La différence porte essentiellement sur l'exploration des hypersensibilités retardées pour laquelle il existe plusieurs protocoles, selon les centres d'investigation. A ce sujet, deux grandes lignes directrices existent : soit l'antibiotique est réintroduit à domicile, sur plusieurs jours ; soit la réintroduction se fait sur une seule journée, sous surveillance médicale en général hospitalière. Concernant la réintroduction sur plusieurs jours, une étude française (41) propose la reprise de l'antibiotique durant 5 à 7 jours, à domicile. Dans cette étude, 10 enfants sur les 271 réintroduits ont présenté une réaction à distance, en moyenne 3,8 jours après le début de la réintroduction (extrêmes : 3 heures-10 jours). Les réactions observées étaient modérées et aisément contrôlables par l'administration d'antihistaminiques et/ou corticoïdes. Ces réactions ne sont pas décrites dans l'étude, mais ont toutes été objectivées par un médecin. Une autre étude, espagnole (42), propose de débiter la réintroduction à l'hôpital, en administrant un quart de dose, puis une heure après trois quarts de la dose-poids thérapeutique de l'enfant. En l'absence de réaction, une poursuite de la prise de l'antibiotique, deux fois par jour, sur 5 jours, est proposée. Dans cette cohorte, les réactions sont survenues environ 5,8 jours après le début de la réintroduction (extrêmes : 2 à 10 jours). Les réactions rapportées ne correspondent, par contre, pas toujours à la réaction initiale. Cette proposition de donner l'antibiotique sur plusieurs jours provient d'une hypothèse selon laquelle la sensibilité du TRO est augmentée par le nombre de doses et les jours d'administration. Il est vrai que la meilleure manière de prouver un phénomène, est de reproduire les mêmes conditions que celles l'ayant déclenché.

Cette hypothèse n'est pas vérifiée dans d'autres études, où des réactions retardées sont diagnostiquées avec un protocole rapide. C'est le cas d'une étude portugaise (32), qui propose un test de réintroduction progressive, sur quelques heures, avec l'administration du médicament suspect toutes 30 à 60 minutes, jusqu'à obtention de la dose-poids thérapeutique de l'enfant. Un diagnostic d'allergie retardée a été établi chez 2 enfants rapportant des histoires non immédiates.

Les réactions ayant lieu environ 6 à 10 heures après le test de réintroduction orale. Ces enfants présentaient comme histoire : pour l'un, une éruption fixe sous cotrimoxazole et pour l'autre une éruption maculo-papuleuse sous amoxicilline et ibuprofène. Les réactions déclenchées étaient identiques aux réactions initiales. Dans un centre proche de Nantes, à Angers, en cas de réaction retardée au médicament, le TRO se fait en HDJ avec d'abord une dose unitaire (parfois en 2 prises), puis une surveillance. Le traitement est ensuite repris, la semaine suivante, sur 48h au domicile. Une autre étude suisse, chez l'enfant également (3), propose deux types de réintroduction selon la positivité des tests cutanés. Soit les TC sont positifs et le TRO se fait en deux doses (50% de la dose poids puis 100%). Soit les TC sont négatifs et l'enfant reçoit 150% de la dose-poids. Tous les patients avec une histoire clinique non immédiate reçoivent ensuite l'antibiotique pendant 48 heures à domicile. Dans leur publication, 5 enfants du groupe « histoire non immédiate » ont réagi. Or les réactions sont survenues entre 9 et 12 heures après la réintroduction. Elles sont donc apparues sans la nécessité de doses cumulées.

Ainsi, au vu de ces différents articles, il ne semble pas nécessaire d'effectuer un TRO prolongé à domicile pour diagnostiquer une allergie retardée. D'ailleurs, la prescription de l'antibiotique sur plusieurs jours ne permet pas de différencier une réaction d'hypersensibilité non spécifique, liée à une dose cumulée de médicament, d'une réelle réaction allergique de type IV de Gell et Coombs. Nous avons vu ainsi à Nantes un enfant qui présentait des éruptions le plus souvent d'allure urticarienne, quel que soit l'antibiotique prescrit, sans notion d'un terrain d'urticaire spontanée. Ces réactions étaient calmées par antihistaminiques et l'antibiothérapie pouvait être poursuivie jusqu'au bout. Ainsi, quelle attitude adopter lors de réactions bénignes retardées, apparaissant après plusieurs doses cumulées ? Chez ce patient l'hypothèse d'une urticaire spontanée inductible, liée au contexte de fatigue/infection, pouvait être posée. De plus, ces réactions d'hypersensibilité non spécifiques sont pour la plupart du temps résolutive à l'âge adulte. Le risque serait une contre-indication à tort de l'antibiotique. A cela s'ajoutent les effets secondaires non négligeables d'une prise d'antibiotique chez l'enfant. Un des exemples les plus classiques est la prise d'amoxicilline-acide clavulanique (responsable de symptomatologies digestives fréquentes, par atteinte de la flore intestinale. Une autre remarque pourrait porter sur les facteurs de risque de développer une allergie. En effet, ce risque est entre autre lié à la dose et à la durée du traitement (43). De ce fait, proposer des TRO prolongés et/ou répétés pourrait favoriser l'apparition d'une allergie. Un autre point important concerne les toxidermies graves, car leur sévérité est également liée au nombre de doses administrées. Dans notre expérience Nantaise, une adulte, décrivant une histoire immédiate (gêne respiratoire modérée dans l'heure suivant une injection de pénicilline) a déclenché plusieurs années après, suite au test de réintroduction de 1 gramme d'amoxicilline, une éruption pouvant entrer dans le cadre d'un Dress syndrome (érythrodermie, hyperéosinophilie, fièvre et cytolysse modérée). Cette

éruption s'est déclarée 72h après le TRO et a pu être gérée grâce à un suivi ambulatoire régulier de la patiente, qui refusait l'hospitalisation. Il est logique de penser qu'une dose plus importante d'antibiotique aurait provoqué une réaction encore plus grave. Cela conforte également l'intérêt d'une réintroduction hospitalière. En effet, les réactions rapportées sont parfois floues et notre expérience semble montrer un possible passage d'une hypersensibilité à une autre.

Enfin, d'autres arguments pour la réalisation des réintroductions en ambulatoire sont les économies effectuées et la gestion des lits d'hospitalisation (5). Il est vrai que notre protocole Nantais nous a permis d'effectuer plus de TRO, tout en gardant un maximum de sécurité pour les enfants, avec la présence d'un personnel qualifié et entraîné, aussi bien médical que paramédical. La surveillance des enfants dans la salle d'attente du service réglait le problème du manque de lits d'HDJ, problème récurrent dans les différents centres d'allergologie français.

Concernant notre valeur prédictive négative, celle-ci se rapproche de celle trouvée par l'équipe de Montpellier (33). Leur étude consistait à rappeler les patients (adultes) ayant eu un TRO positif et de leur proposer la reprise de l'antibiotique pour un deuxième TRO, 6 semaines après le premier. 4 ont accepté et 2 d'entre eux n'ont pas réagi la deuxième fois. Leur VPN était ainsi de 94,4%. Notre VPN plus élevée peut s'expliquer par la population étudiée. En effet, cette étude portait sur des adultes uniquement, donc le biais de sélection lié aux éruptions infantiles est supprimé, excepté pour les adultes testés pour une histoire datant de la petite enfance.

Un autre point important de notre étude est la faible réticence des médecins et des parents à reprendre l'antibiotique. Cela montre l'importance du dialogue préalable, lors de la 1^{ère} consultation, permettant d'expliquer l'origine la plus probable de l'éruption et de rassurer les parents quant à la bonne valeur du TRO.

CONCLUSION

Cette étude confirme la fiabilité de notre protocole de réintroduction rapide avec une VPN de 98,8%. Elle appuie nos pratiques et nous conforte dans l'absence de nécessité de reprise de l'antibiotique sur plusieurs jours. Nous espérons que cette étude permettra d'éclairer et d'avancer vers la meilleure prise en charge possible des enfants suspects d'allergie. Une autre étape dans notre expérience sera de proposer un TRO d'emblée aux enfants présentant une histoire non immédiate et peu ou pas préoccupante, au vu de la faible valeur diagnostique des TC dans cette population. De plus, il est peu agréable d'effectuer une IDR chez un petit enfant. Cette nouvelle étape permettrait de raccourcir encore le délai de consultation et de répondre à la demande toujours grandissante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol* 2011 Nov;39(6):337–41.
2. Vega Alonso T, Gil Costa M, Rodríguez Recio MJ, De la Serna Higuera P. Incidencia y características clínicas de los exantemas maculopapulares de etiología viral. *Aten Primaria*. 2003;32(9):517–23.
3. Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):218–22.
4. Hervé M, De la Rocque F, Bouhanna A, Albengres E, Reinert P. Exploration de 112 enfants suspects d'allergie à l'amoxicilline. Indications et intérêt du test de provocation oral. *Arch Pédiatrie*. 1998;(5):503–9.
5. Ponvert C, Scheinmann P. Les réintroductions médicamenteuses chez l'enfant peuvent-elles être effectuées en ambulatoire ? ...oui. *Rev Fr Allergol*. 2010 Apr;50(3):179–83.
6. Tonnel A-B. Histoire et allergie. *Rev Fr Allergol*. 2014 Apr;54(3):170–2.
7. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F-B, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *médecine/sciences*. 2003;19(3):327–36.
8. Mertes P-M, Guéant J, Demoly P. L'allergie aux antibiotiques. MAPAR. 2007;
9. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests: Betalactam allergy in children: a 20-year study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Jun; 22(4):411–8.
10. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet J-C, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity Reactions to Non-Betalactam Antibiotics in Children: An Extensive Review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Sep;n/a – n/a.
11. Pradal M, Birnbaum Joëlle, Vervloet D. Allergies médicamenteuses. *Traité d'allergologie*. Flammarion Médecine Sciences. France: Flammarion; 2003. p. 739–73.
12. Johansson SG., Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832–6.
13. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58(10):961–72.
14. Karila C. Prise en charge des urgences en allergologie pédiatrique. *Rev Fr Allergol*. 2013 Apr;53(3):188–91.
15. HAS. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie. 2013 Oct.
16. Item n° 181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2005 Oct ;132(10):160–6.
17. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *PEDIATRICS*. 2011 Oct 1;128(4):723–8.
18. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999 Sep;54(9):999–1003.
19. Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, Soubrane C, Lebel B, Beucher F, et al. Lymphocyte transformation, leucocyte migration, specific IgE, IgG and IgM before, during, and after penicillin treatment without adverse reaction. A follow-up study. *Acta Allergol*. 1976 Feb;31(1):1–17.
20. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45–51.
21. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702–12.
22. Riezzo I, Bello S, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy*. 2010;65(1):130–1.

23. Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006 Jan ; 46(1):14–28.
24. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321–8.
25. Torres J, Romano A, Mayorga C, Carmen M, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56(9):850–6.
26. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 1998 Jul ; 139(1):49–58.
27. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004 Nov ; 59(11):1153–60.
28. Núñez IG, Villarejo MB, Mármol MA, Aguilar CM, Pasadas FG. Diagnosis of Patients With Immediate Hypersensitivity to β -Lactams Using Retest. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):41–7.
29. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):183–93.
30. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854–63.
31. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5):918–24.
32. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2007 Nov 19;0(0):071119182754009 – ???
33. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. 2010 Mar;65(3):327–32.
34. Item n° 94 : Maladies éruptives de l'enfant. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2005 Oct;132(10):55–8.
35. Colas H, David V, Molle I, Bernier C, Magnan A, Pipet A. Tests de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant : hospitalisation ou consultation ? Proposition d'un arbre décisionnel. *Rev Fr Allergol*. 2014 Jun;54(4):300–6.
36. Antico A, Pagani M, Compalati E, Vescovi PP, Passalacqua G. Risk Assessment of Immediate Systemic Reactions from Skin Tests with β -Lactam Antibiotics. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(4):427–33.
37. Pichler WJ. Deciphering the immune pathomechanism of cutaneous drug reactions. *Allergy*. 2002;57 Suppl 72:34–6.
38. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001 Jun 9;357(9271):1851–3.
39. Azria R, Barry B, Bingen E, Cavallo J-D, Chidiac C, Francois M, et al. Antibiotic stewardship. *Médecine Mal Infect*. 2012 Oct;42(10):460–87.
40. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med*. 2000 Aug;9(8):722–6.
41. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to β -lactam antibiotics in children. *Pediatrics*. 1999;104(4):e45–e45.
42. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):229–33.
43. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Oct;74(4 Pt 2):567–72.

EVALUATION D'UN PROTOCOLE DE REINTRODUCTION MÉDICAMENTEUSE CHEZ L'ENFANT.

BARON, A. PIPET, A. MAGNAN, H. COLAS

INTRODUCTION. L'étiquette d'allergie médicamenteuse est très souvent posée chez l'enfant présentant une éruption cutanée en contexte infectieux. Le plus souvent, l'origine est virale. L'expérience montre qu'après bilan allergologique (tests cutanés puis TPO), seul un faible pourcentage d'enfants est réellement allergique. Il est important d'éliminer rapidement ce diagnostic, tout en gardant un maximum de sécurité pour l'enfant. En effet, l'interdiction de certaines classes d'antibiotiques peut représenter une perte de chance en cas d'infection grave. A ce jour, il existe différents protocoles de réintroduction médicamenteuse selon les centres. Dans les réactions retardées, une seule dose de médicament peut suffire pour déclencher la réaction mais certaines équipes soulignent la nécessité de doses cumulées, aucune étude n'ayant comparé rigoureusement ces deux stratégies. L'objectif de notre étude est d'évaluer la valeur prédictive négative d'un protocole rapide chez l'enfant.

MATERIEL ET METHODE. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non contrôlée, effectuée en pédiatrie au CHU de Nantes. Tous les enfants ayant eu un TPO négatif entre octobre 2011 et octobre 2013 ont été recontactés par téléphone au moins 1 an après le TPO (entre janvier 2014 et janvier 2015). L'enquête porte sur : la reprise du traitement et sa tolérance, les motifs de non reprise.

RESULTATS. 186 enfants sont inclus (57.5% filles, 42.5%garçons), d'âge moyen 74.8 mois. Les données sont manquantes pour 8 d'entre eux. La population analysable est donc de 178 enfants. 45.5% ont repris l'antibiotique, bien toléré chez 98,8% d'entre eux. 54.5% n'ont pas repris l'antibiotique (94.8% n'en ont pas eu besoin, pour 4.2% le médecin traitant était réticent, pour 1.0% les parents étaient réticents). La VPN de notre protocole est ainsi de 98,4%.

CONCLUSION. Cette étude démontre la fiabilité de ce protocole de réintroduction rapide. Aucune réaction grave n'a été déclenchée lors de la reprise du traitement à domicile. Ce protocole rapide montre l'inutilité d'une réintroduction d'antibiotique sur plusieurs jours pour la majorité des patients, ce qui n'est pas anodin par ailleurs (effets indésirables, sensibilisation...).

Mots clés : réintroduction médicamenteuse, enfant, allergie, antibiotique, éruption cutanée.