



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 58 (2018) 397–419

Revue de la littérature

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique de fin 2015 à début 2018 ? Anaphylaxie, allergie médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationale)

What's new in pediatric allergology from late 2015 to early 2018? Anaphylaxis, drug and insect venom/saliva allergy (a review of the international literature)

C. Ponvert

Service de pneumologie et allergologie, département de pédiatrie, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 15 février 2018 ; accepté le 26 février 2018

Disponible sur Internet le 23 mars 2018

Résumé

Les points forts de cette revue sont les suivants : les manifestations cliniques de l'anaphylaxie diffèrent chez les grands enfants (souvent cardiovasculaires) et les plus jeunes (gastro-intestinales et respiratoires), chez lesquels elles doivent faire suspecter une réaction anaphylactique lorsqu'elles surviennent brutalement ; des premiers cas d'anaphylaxie à certains aliments exotiques (crocodile, natto, etc.) ont été publiés et ont probablement un « bel avenir » ; la tendance à faire effectuer des tests de provocation prolongés d'emblée, avant tout *testing* cutané et biologique, se confirme chez les enfants rapportant des réactions non immédiates peu préoccupantes aux bêta-lactamines ; les réactions d'hypersensibilité allergique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens seraient plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, chez qui prédominent les réactions d'hypersensibilité non allergique ; les réactions locales aux vaccins sont fréquentes et récidivent fréquemment tandis que les réactions généralisées post-vaccinales, plus préoccupantes, sont rares et récidivent rarement, exception faite des réactions anaphylactiques immédiates ; les hémagglutinines des vaccins grippaux et les anatoxines des vaccins pneumococciques conjugués peuvent induire des réactions anaphylactiques ; la mastocytose pourrait représenter un facteur de risque d'anaphylaxie vaccinale ; de même que « l'allergie » aux moustiques, l'allergie aux hyménoptères tend à guérir chez les enfants rapportant des réactions systémiques bénignes à modérées ; chez les enfants rapportant des réactions graves aux piqûres d'hyménoptères, la désensibilisation est vraiment efficace, mais son efficacité tend à diminuer avec le temps et ainsi exposer les patients à des réactions anaphylactiques lors de repiqûres accidentelles.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Allergie alimentaire ; Allergie médicamenteuse ; Allergie aux insectes ; Enfant

Abstract

Most interesting findings are as follows: clinical symptoms of anaphylaxis are not similar in older children (cardiovascular) and younger ones (gastro-intestinal and respiratory) in whom sudden occurrence of such symptoms should evoke anaphylaxis; first cases of anaphylaxis to exotic foods (crocodile, natto, etc.) have been published and will probably increase during near future; prolonged provocation tests should precede skin and in vitro tests in children reporting non-immediate and non-severe reactions to beta-lactams; allergic hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs is probably more frequent in children than in adults, in whom most reactions are non-allergic; local reactions to vaccines are relatively frequent and recur frequently, but are benign-moderately severe. In contrast, generalized reactions are rare and relapses are infrequent, except for immediate anaphylactic reactions; hemagglutinins of influenza viruses (influenza vaccines) and toxoids in conjugated vaccines (pneumococcal) may induce anaphylactic reactions; mast cell diseases may be a risk of vaccine-induced anaphylaxis; as well as mosquito « allergy », hymenoptera venom allergy resolve spontaneously in children reporting mild to moderately severe generalized reactions to hymenoptera stings; in children reporting severe reactions to hymenoptera stings, specific immunotherapy is efficient, but efficiency decreases with age and patients may have anaphylaxis when restung several years after the end of immunotherapy.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Food allergy; Drug and biological substances allergy; Insect allergy; Child

Adresse e-mail : claude.ponvert@orange.fr

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.02.219>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Anaphylaxie

Le diagnostic d'anaphylaxie repose avant tout sur des éléments cliniques, mais peut être aidé par des éléments biologiques. Si une augmentation de la concentration sérique de la tryptase est considérée comme un bon indicateur d'anaphylaxie, peu d'études de grande ampleur ont été réalisées chez les enfants. De Schryver et al. [1] ont dosé les concentrations sériques de tryptase chez 203 enfants admis aux urgences pour réaction anaphylactique et comparé les résultats de ces dosages avec ceux obtenus plusieurs mois après la réaction. Des concentrations significativement plus élevées que les concentrations dosées à distance ont été observées lors de la réaction chez 9 des 18 enfants (50 %) présentant une réaction anaphylactique grave, 24 des 148 enfants (16,2 %) présentant une réaction modérément grave, et 6 des 37 enfants (16,2 %) présentant une réaction bénigne. Ces résultats confirment donc des résultats antérieurs, obtenus chez des adultes et montrant que les résultats des dosages de la tryptase sérique sont d'autant plus sensibles que les réactions anaphylactiques sont graves. Ils confirment aussi que, compte tenu de sa sensibilité limitée, y compris dans les réactions graves, le dosage de la tryptase ne représente que l'un des éléments du diagnostic de l'anaphylaxie, à côté de l'histoire et de l'examen clinique.

Grabenhenrich et al. [2] ont analysé les bases de données nationales concernant les réactions anaphylactiques graves de l'enfant et de l'adolescent dans le but d'en caractériser les aspects cliniques, les modalités de leur prise en charge en urgence, leurs causes et leur suivi à moyen/long terme. Les données concernant près de 2000 enfants et adolescents, issues des registres de 10 pays européens, ont pu être analysées. Les principaux points qui ressortent de cette analyse sont les suivants. Globalement, près de 50 % des réactions sont survenues au domicile des enfants, mais le lieu des réactions a varié avec l'âge, de près des deux tiers au domicile chez les enfants de moins de 6 ans à 28 % chez les adolescents, chez lesquels la majorité des réactions est survenue hors du domicile familial (restaurant, domiciles d'amis, etc.). Les principaux allergènes en cause ont été les aliments (66 %), et notamment le lait, l'œuf et l'arachide chez les plus jeunes, et l'arachide et les autres fruits à coque chez les plus âgés, suivis par les venins d'insectes (19 %). Toutefois, la part jouée par les aliments a tendu à diminuer avec l'âge (88 % chez les petits vs 54–57 % chez les plus âgés), tandis que la part jouée par les piqûres d'insectes (7 vs 16 %) et les médicaments (13 vs 22 %) a augmenté avec l'âge. Les principaux symptômes ont été gastro-intestinaux et respiratoires (toux spasmodique) chez les plus jeunes, pour faire place à des symptômes plus évocateurs (gêne laryngée, malaise profond/hypotension/choc) chez les plus âgés. Les décès ont été très rares. Dans un tiers des cas, quel qu'ait été leur âge, les enfants avaient déjà présenté une ou plusieurs réactions anaphylactiques, de la même gravité dans 45–60 % des cas, et les allergènes en cause avaient été identifiés dans les deux tiers (adolescents) et les trois quarts (enfants) des cas. Un traitement d'urgence a été administré « sur le terrain » de la réaction anaphylactique par l'entourage des enfants dans le tiers des cas, mais 14 % des enfants ne disposaient pas des stylos auto-injectables d'adrénaline qui leur

avaient été prescrits. Environ 30 % des enfants pris médicalement en charge (infirmier ou médecin urgentiste appelé sur place, urgences hospitalières) ont reçu de l'adrénaline, cette proportion augmentant de 12 à 25 % entre 2011–2012 et 2014–2015. Soixante-quinze à 82 % des enfants ont également reçu des antihistaminiques ou/et des corticoïdes, voire des bêta-2-agonistes, en cas de gêne respiratoire. Finalement, la quasi-totalité des enfants a fait l'objet d'un bilan allergologique et a reçu une ordonnance d'urgence comportant des stylos auto-injectables d'adrénaline, voire a bénéficié d'une désensibilisation (DS, 75 % des cas d'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères).

Bien qu'il existe probablement des biais de déclarations (sur- et sous-déclarations aux centres de pharmacovigilance/allergovigilance), ces résultats, sur un très grand nombre d'enfants et d'adolescents, confirment donc les résultats d'études antérieures plus limitées montrant que les principaux allergènes responsables des réactions anaphylactiques pédiatriques sont les aliments, même si la part jouée par les venins d'hyménoptères et les médicaments augmente avec l'âge. Ils nous incitent aussi à reconnaître les particularités de l'anaphylaxie chez le jeune enfant, moins évocatrices que chez les plus âgés, et à renforcer l'éducation thérapeutique des parents et de l'entourage des enfants.

Si les symptômes de l'anaphylaxie sont essentiellement gastro-intestinaux et respiratoires chez les jeunes enfants et cardiovasculaires chez les plus grands, certaines réactions anaphylactiques peuvent s'associer à des symptômes inattendus. Pour preuve, le cas d'un enfant de 6 ans ayant présenté une réaction anaphylactique grave associée à un priapisme, quelques minutes après une première injection d'extrait allergénique, administrée dans le cadre d'une DS pour rhinoconjonctivite allergique [3]. Tous les symptômes ont disparu en une trentaine de minutes après l'injection, aux urgences hospitalières, d'adrénaline par voie intramusculaire (IM), l'administration per os (po) de corticoïdes et antihistaminiques, et des nébulisations de salbutamol. Si les œdèmes des organes génitaux externes ne sont pas exceptionnels au cours des réactions anaphylactiques, il semble s'agir ici du premier cas de priapisme rapporté dans la littérature, d'autant qu'il est survenu chez un très jeune enfant. Le priapisme est tout à fait exceptionnel chez les enfants et adolescents, et survient essentiellement chez des patients atteints de maladies chroniques, telles la drépanocytose, le diabète et certaines leucémies. Pour mémoire, l'adrénaline représente, avec la phénytoïne et, si besoin, une ponction du corps caverneux, le traitement de base d'urgence du priapisme, quelle qu'en soit sa nature.

La majorité des données concernant l'allergie alimentaire chez les adolescents émane d'études, le plus souvent rétrospectives, ayant porté sur des groupes d'enfants admis aux urgences ou recensés dans des banques de données informatisées, et est donc exposée à des biais de recrutement. L'étude suédoise Barn/children, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology (BAMSE) est une étude prospective ayant inclus plus de 4000 enfants non sélectionnés âgés de 2–3 mois et qui ont pu être suivis jusqu'aux âges de 4 ans ($n=2605$) et 16 ans ($n=2547$) [4]. Sur la base des réponses des parents à un questionnaire, 8,5 % des adolescents de 16 ans étaient atteints d'une allergie

alimentaire, dont 10 % avaient présenté des réactions anaphylactiques. Les trois quarts de ces adolescents étaient atteints d'autres maladies allergiques (eczéma, rhinite et/ou asthme), et le risque d'allergie alimentaire à l'âge de 16 ans a été significativement augmenté lorsque ces maladies et/ou des sensibilisations aux aéro-allergènes et/ou trophallergènes existaient à l'âge de 4 ans. Enfin, toujours à l'âge de 16 ans, le risque anaphylactique a été significativement plus élevé chez les adolescents sensibilisés aux fruits à coque et/ou atteints d'une polyallergie alimentaire que chez les autres adolescents ($p < 0,001$). Il se confirme donc que plus le « niveau d'allergie » est élevé pendant l'enfance, plus le risque allergique est élevé à l'adolescence, et notamment le risque d'allergie et d'anaphylaxie alimentaire.

On sait donc que de nombreux enfants ayant présenté une réaction anaphylactique, alimentaire notamment, sont à risque de récurrence, même lorsque l'allergène en cause a pu être identifié, mais on ignore le pourcentage des enfants « récidivistes » et les facteurs de risque de récurrence. O'Keefe et al. [5] ont effectué une étude prospective, avec un suivi de 2 ans, des enfants qui avaient consulté aux urgences de plusieurs hôpitaux pédiatriques canadiens et chez lesquels avait été porté un diagnostic d'anaphylaxie bien documenté. Le suivi a été basé sur les réponses des parents à un questionnaire annuel. En 3 ans, 292 enfants ont été recensés, dont 200 ont pu être suivis pendant un an ($n = 111$) ou deux ans ($n = 89$). La principale cause de l'accident initial a été une allergie alimentaire (86,9 % des cas), notamment à l'arachide ou/et aux autres fruits à coque. Soixante-cinq récurrences ont été rapportées chez 47 enfants. Le risque de récurrence a été significativement augmenté chez les asthmatiques (39,1 vs 17,6 %, OR = 1,94) et les enfants ayant reçu de l'adrénaline lors de la réaction initiale (OR = 2,22). D'une façon inattendue, une allergie à l'arachide a été associée à un risque réduit de récurrence (17 vs 27,6 %, OR = 0,27). Cette étude montre donc que 25 % des enfants ayant présenté une réaction anaphylactique risquent de présenter une ou plusieurs récurrences et que les principaux facteurs de risque sont une allergie alimentaire, un asthme concomitant et un recours à l'adrénaline, reflétant probablement la gravité de la réaction initiale. Le risque réduit de récurrence chez les enfants allergiques à l'arachide pourrait résulter des précautions d'éviction prises par l'entourage des enfants.

Pour autant, aucune étude n'a porté sur l'influence du diagnostic d'allergie alimentaire et sur la surveillance exercée par les adultes sur le risque de récurrence de l'anaphylaxie induite par les aliments chez les enfants et adolescents. De Schryver et al. [6] ont analysé, de façon prospective, les données informatisées d'une base recensant les réactions anaphylactiques, et isolé les cas d'anaphylaxie pédiatrique récidivante induits par les aliments. Sur 137 enfants ainsi recensés, 92 (67 %) ont pu être suivis pendant 18 mois, pendant lesquels les parents ont répondu à un ou plusieurs questionnaires. Malgré la surveillance des adultes, près de la moitié des récurrences est survenue au domicile familial, contre seulement 19 % au restaurant, 18 % à la crèche ou à l'école, et 16 % dans d'autres lieux (domiciles d'amis notamment). Dans un tiers des cas, les récurrences sont survenues en présence d'adultes en principe informés de l'allergie alimentaire des enfants, mais qui n'étaient pas les parents dans 65 %

des cas. Dans à peu près le tiers des cas, la réaction a été attribuée à un produit mal ou non étiqueté. Les réactions anaphylactiques induites par les aliments sont donc fréquentes chez les enfants allergiques aux aliments, même lorsque ces enfants sont sous la surveillance d'adultes informés de l'allergie alimentaire des enfants, parents inclus (35 % des cas). Cela incite fortement à renforcer la clarté et la lecture des étiquetages des produits alimentaires, ainsi que l'information des parents et de l'entourage des enfants sur les précautions à prendre pour limiter les risques de récurrence.

La majorité des études publiées montre que les recommandations pour la prise en charge en urgence, sur le terrain, des réactions anaphylactiques de l'enfant ne sont pas correctement respectées. Hemler et Sharma [7] ont analysé rétrospectivement les dossiers de 103 enfants, en majorité afro-américains ou d'origine asiatique, admis pour anaphylaxie aux urgences d'un grand hôpital pédiatrique américain en 6 mois (janvier–juin 2013), de façon à déterminer la nature des traitements qui avaient (éventuellement) été administrés à ces enfants avant leur arrivée à l'hôpital. Il apparaît ainsi que le tiers des enfants n'avait pas reçu d'adrénaline avant leur passage aux urgences hospitalières, alors même que les antennes mobiles des urgences pédiatriques, chargées des soins « sur le terrain », disposent de stylos auto-injectables d'adrénaline. Ce faisant, de nombreux enfants, initialement traités par des antihistaminiques ou/et des corticoïdes, ont eu besoin d'une ou plusieurs injections d'adrénaline une fois arrivés au service des urgences. Par ailleurs, si la majorité des enfants a reçu un plan de traitement d'urgence (89 %) et une prescription de stylos auto-injectables d'adrénaline (70 %) au sortir des urgences, seuls 42 % d'entre eux ont été orientés vers un(e) allergologue pour que soient identifiés les allergènes responsables de leurs réactions ou qu'un point soit fait sur leurs allergies, lorsqu'elles étaient déjà connues. Il est donc clair que de nombreux progrès restent à faire en ce qui concerne la prise en charge des anaphylaxies pédiatriques par les professionnels de santé.

Pour preuve, les résultats de l'étude de Hochstadter et al. [8], ayant porté sur près de 1000 cas d'anaphylaxie recensés en 4 ans (avril 2011–avril 2015) dans un service d'urgences pédiatriques d'un grand hôpital canadien (Montréal). L'âge médian des enfants a été de 5,8 ans, la majorité des réactions a été bénigne (23,3 %) et modérément grave (72,5 %), et les principaux allergènes responsables ont été les aliments (80 % des cas), sans qu'il ait existé de différence significative d'une année à l'autre. En revanche, le nombre d'anaphylaxies a doublé entre le début et la fin de l'étude (de 0,2 à 0,4 % des enfants admis aux urgences, toutes causes confondues). Enfin, et surtout, le risque de recevoir une ou plusieurs injections d'adrénaline aux urgences a été significativement plus faible chez les enfants qui avaient reçu de l'adrénaline avant leur arrivée à l'hôpital que chez les autres enfants (OR = 0,2), sauf chez les enfants présentant des réactions anaphylactiques graves et/ou induites par le lait, l'arachide et les autres fruits à coque. Ces résultats confirment donc que, dans le monde occidental, la fréquence de l'anaphylaxie pédiatrique, essentiellement induite par les aliments, ne cesse d'augmenter. Ils confirment aussi les résultats de quelques études publiées pendant ces dernières années, qui suggéraient fortement que

l'injection précoce d'adrénaline réduisait le risque d'évolution vers une anaphylaxie grave et/ou prolongée.

De nombreux enfants présentant une réaction anaphylactique ne reçoivent donc pas d'adrénaline avant leur arrivée aux urgences, malgré les recommandations internationales et la mise à leur disposition de stylos auto-injecteurs d'adrénaline. Robinson et al. [9] ont cherché à déterminer les facteurs susceptibles d'expliquer ce retard à l'injection en urgence d'adrénaline. Pour ce faire, ils ont analysé de façon rétrospective les dossiers de 408 enfants et adolescents (âge moyen = 7,25 ans, extrêmes : 0–25 ans ; rapport M/F = 1,6) qui avaient consulté aux urgences d'un grand hôpital pédiatrique américain, entre 2009 et 2013, pour une réaction anaphylactique. Les deux tiers des enfants avaient déjà présenté une ou plusieurs réactions anaphylactiques, et 50 % d'entre eux avaient reçu une prescription d'adrénaline auto-injectable. Pour autant, les stylos auto-injecteurs n'étaient disponibles/accessibles que chez 70 % de ces derniers enfants. Seuls 148 enfants (36,3 %) avaient reçu de l'adrénaline avant leur arrivée à l'hôpital. Les chances de recevoir de l'adrénaline avant le passage aux urgences ont été significativement plus élevées chez les enfants dont la réaction était survenue en milieu scolaire que chez les enfants chez lesquels elle était survenue au domicile familial (61,2 vs 31,6 %), chez les enfants les plus âgés (13–17 ans), chez les enfants atteints d'une polyallergie alimentaire et les enfants qui avaient déjà présenté une ou plusieurs réactions anaphylactiques. Enfin, d'une façon un peu inattendue, les chances de recevoir de l'adrénaline avant l'arrivée aux urgences ont été plus importantes chez les enfants dont la réaction était purement cutanée (urticatoire/œdème géant) que chez les enfants présentant une atteinte de plusieurs systèmes. Que la réaction soit survenue au domicile des enfants ou à l'école, 25 % des injections d'adrénaline ont été effectuées par le personnel des antennes mobiles d'urgence, et les soixante-quinze autres pour cent par l'entourage des enfants (parents, gardiens/nounous, personnel scolaire). Si certains résultats présentés dans cette étude sont plutôt encourageants, ces résultats confirment aussi, et surtout, qu'il persiste de nombreuses lacunes dans la prise en charge de l'anaphylaxie pédiatrique, depuis l'acte de prescription des stylos auto-injecteurs d'adrénaline jusqu'à la disponibilité de ces stylos dans l'environnement immédiat des enfants, en passant par la connaissance des indications des injections d'adrénaline par l'entourage des enfants.

Ces lacunes sont donc bien établies pour le milieu scolaire et pour l'entourage familial des enfants, mais rien n'est connu en ce qui concerne la vie des enfants à risque anaphylactique élevé dans les centres de vacances. Schellpfeffer et al. [10] ont interrogé la grande base de données informatisées (CampDoc.com) concernant la santé des enfants participant aux activités des centres de vacances nord-américains et canadiens. Sur 122 424 enfants identifiés dans 170 centres de vacances, 3055 (2,5 %) étaient considérés comme ayant une allergie alimentaire IgE-médiée (potentiellement) grave. Presque 50 % de ces enfants étaient également atteints d'asthme et traités pour cette affection. Seuls 40 % des enfants à risque anaphylactique disposaient de stylos auto-injecteurs d'adrénaline pendant leurs séjours dans les centres de vacances. Le principal biais de cette étude réside dans le fait que le diagnostic d'allergie alimentaire

a été basé sur les indications fournies par les parents, et non sur des données médicales bien étayées. Pour autant, ce biais semble mineur compte tenu du fait qu'ont été retenus les seuls dossiers des enfants dont les parents rapportaient des réactions (potentiellement) graves. Quoiqu'il en soit, ces résultats indiquent qu'il existe des lacunes importantes dans le processus de prise en charge des enfants atteints d'allergies alimentaires potentiellement graves dans les centres de vacances américains et canadiens pour enfants, et qu'il faudrait que la législation concernant ces centres s'aligne sur la législation appliquée au milieu scolaire.

Même lorsque des stylos auto-injecteurs d'adrénaline sont disponibles dans l'entourage des enfants, ces stylos ne sont donc pas utilisés aussi fréquemment qu'ils devraient l'être. Le problème est crucial chez les adolescents atteints d'allergie alimentaire, dont les conduites « à risque » peuvent augmenter le risque de survenue d'une réaction anaphylactique, mais dont beaucoup indiquent « ne pas se sentir capables » de se servir de leurs stylos auto-injecteurs, par crainte/anxiété face aux injections. Trente adolescents volontaires ont accepté d'effectuer, en présence d'un de leurs parents, une auto-injection avec un stylo ne contenant pas d'adrénaline. Leurs niveaux d'anxiété face à cette injection ont été comparés avant et après l'injection, ainsi que leur qualité de vie et leur niveau d'anxiété un mois plus tard. Les résultats obtenus chez ces adolescents ont été comparés à ceux obtenus dans un autre groupe d'adolescents, également atteints d'une allergie alimentaire grave, mais n'ayant reçu que des consignes verbales et un exercice avec un stylo sans aiguille. Le niveau d'anxiété liée à l'injection d'adrénaline a significativement baissé chez les adolescents s'étant effectué une « injection » avec un stylo avec aiguille ($p < 0,01$ par rapport à avant l'injection) et est devenu significativement plus faible que celui observé dans l'autre groupe d'adolescents ($p < 0,01$). Un mois plus tard, le niveau d'anxiété et la qualité de vie ont été significativement améliorés chez respectivement 50 % et 25 % des adolescents du groupe « actif », alors qu'ils ne se sont pas améliorés chez les autres adolescents. Ces résultats, qui restent à confirmer sur un plus grand nombre d'adolescents, suggèrent donc qu'une auto-injection effectuée avec un « vrai stylo » auto-injecteur (ne contenant pas d'adrénaline) pourrait faire partie de l'éducation thérapeutique des adolescents atteints d'une allergie alimentaire grave.

Encore faut-il que la dose injectée et la longueur de l'aiguille soient adaptées à l'âge des enfants ! Des réserves ont été faites, chez les bébés et les jeunes enfants, sur les stylos contenant 15 microgrammes d'adrénaline, susceptibles d'induire des surdosages, et sur la longueur des aiguilles (10–15 mm selon les stylos), susceptible d'être à l'origine d'injections intra-osseuses, et donc d'une diffusion très rapide de l'adrénaline, susceptible à son tour d'induire des complications cardiaques. Une étude ultrasonographique a été effectuée chez 53 nourrissons et bébés américains pesant entre 7,5 et 15 kg, dans le but de déterminer la distance moyenne entre la surface de la peau de la face antérolatérale de la cuisse, le muscle et l'os sous-jacents [11]. Des données interprétables ont été obtenues chez 51 enfants, et ont montré que, sans compression, la distance moyenne entre la peau et le muscle était de 1,7 mm, et qu'elle était de 3,8 mm entre la peau et l'os. Toutefois, après une compression sensiblement

identique à celle appliquée lors d'une injection d'adrénaline, ces distances ont été réduites à 1,2 et 2,1 mm, respectivement. Compte tenu des variations interindividuelles, il est apparu qu'une injection intra-osseuse pouvait survenir chez 43,1 % des enfants. Ces résultats confirment donc la notion selon laquelle la longueur des aiguilles des stylos auto-injectables d'adrénaline n'est pas adaptée aux bébés et aux jeunes enfants de moins de 15 kg, et suggèrent que, chez ces enfants, la longueur optimale des aiguilles devrait être de 7–8 mm. Dans la mesure où, pour l'instant, de tels stylos n'existent pas, les auteurs conseillent d'effectuer les injections d'adrénaline, chez ces petits, sans exercer de pression sur la peau. Dans une autre étude, ayant inclus 372 enfants thaïlandais, dont 137 pesant moins de 15 kg, 80 entre 15 et 30 kg, et 155 pesant plus de 30 kg, Manuyakorn et al. [12] ont effectué les mêmes mesures et corrélié les résultats à la circonférence moyenne de la cuisse. Chez la majorité des plus petits, la longueur idéale de l'aiguille a été de 15,8 mm, et elle a été de 25,4 mm chez les autres. La valeur seuil de la circonférence de la cuisse, permettant de choisir entre une longueur de 15,8 ou 25,4 mm, a été déterminée à 55,5 cm. Les résultats de ces deux études sont loin d'être identiques et il est bien difficile de savoir qui a raison ou tort, d'autant qu'il est peu probable que des différences aussi importantes existent entre les petits américains et les petits thaïlandais. Probablement la vérité se trouve-t-elle entre les deux. Quoiqu'il en soit, ces résultats indiquent clairement que la longueur des stylos auto-injecteurs d'adrénaline n'est pas adaptée aux jeunes enfants.

Le problème du surdosage d'adrénaline n'est pas anodin, même chez les enfants qui, a priori, n'ont pas de pathologie cardiaque sous-jacente, car les surdosages peuvent mimer un choc anaphylactique prolongé et/ou s'aggravant. Liew et Craven [13] rapportent le cas d'un enfant de 9 ans ayant présenté une crise d'asthme et un choc anaphylactique suite à l'ingestion d'un aliment auquel il était allergique connu. Il a reçu très rapidement une première injection intramusculaire (IM) de 0,30 mg d'adrénaline, puis, lors de son arrivée aux urgences, un bolus intraveineux (IV) de 25 microgrammes. Dans la mesure où son rythme cardiaque restait élevé (120/min) et où il restait cyanosé, avec une saturation d'oxygène à 85–90 %, l'enfant a été perfusé avec une solution d'adrénaline, à raison de 10 microgrammes/min. La pression sanguine, (enfin !) mesurée, a alors été de 207/187 mmHg, et la fréquence cardiaque est montée à 160/min, faisant craindre un surdosage d'adrénaline, d'autant que l'enfant s'est mis à vomir et à être agité. L'interruption de la perfusion d'adrénaline s'est accompagnée d'une normalisation de l'état de l'enfant en une trentaine de minutes. La crise d'asthme, associée au choc anaphylactique, a régressé plus lentement sous corticoïdes IV et nébulisations de salbutamol associé à de l'ipratropium. Ce cas montre clairement que des surdosages d'adrénaline peuvent facilement survenir chez les enfants, et que les signes de surdosage peuvent étroitement ressembler aux signes d'anaphylaxie (tachycardie notamment) tant que l'on n'a pas mesuré la pression sanguine, cette mesure représentant un élément déterminant du diagnostic d'anaphylaxie.

Diverses causes originales et surprenantes d'anaphylaxie alimentaire ont été rapportées ces deux dernières années chez

les enfants, et l'on peut craindre que certaines d'entre elles deviennent de plus en plus fréquentes dans nos pays occidentaux, avec le développement de la « mode » des aliments exotiques. C'est ainsi que Gungor et al. [14] rapportent deux cas d'anaphylaxie à la pomme de terre, dont l'un chez un nourrisson atteint de dermatite atopique (DA), tolérant la pomme de terre cuite, mais ayant présenté une réaction anaphylactique grave suite à l'ingestion de pomme de terre crue, administrée par ses parents pour ses propriétés anti-inflammatoires et anti-prurigineuses supposées. Le prick-test, effectué avec un extrait commercial de pomme de terre, et le dosage des IgE sériques spécifiques de la pomme de terre ont été franchement positifs, de même que le test de provocation labial (TPL). Le second cas correspond à celui d'un enfant de 3 ans présentant des réactions de plus en plus graves lors de l'ingestion de pommes de terre cuites. Les prick-tests ont été franchement positifs avec la pomme de terre cuite et crue, ainsi que le dosage des IgE sériques spécifiques (> 100 KUA/L), le TPL effectué avec de la pomme de terre crue, et le test de provocation par voie orale (TPO), effectué avec de la pomme de terre cuite. En revanche, les prick-tests effectués avec le latex et les autres allergènes (pollens notamment) susceptibles de présenter une allergénicité croisée avec la pomme de terre ont été négatifs. Une éviction de la pomme de terre cuite et crue a été indiquée chez ces deux enfants, chez lesquels a été préconisé un suivi allergologique régulier à la recherche de possibles sensibilisations naissantes au latex et aux pollens. Ces deux cas, qui s'ajoutent donc aux quelques dizaines de cas d'allergie à la pomme de terre rapportés chez des enfants et des adultes, nous rappellent que, même si elle est bien rare, l'allergie à la pomme de terre n'en existe pas moins. Si la patatine (Sol t1), qui est thermosensible et sensible à la digestion enzymatique, semble être l'allergène majeur impliqué dans les réactions à la pomme de terre crue, les allergènes impliqués dans les réactions à la pomme de terre cuite restent à déterminer.

Au même titre que les graines de sésame, pavot, tournesol et lin, les graines de citrouille/potiron sont de plus en plus fréquemment incorporées dans les aliments modernes pour leur richesse en acides gras poly-insaturés omega-3 et omega-6, ainsi que pour leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Pour autant, les cas rapportés d'allergie aux graines de citrouille sont relativement rares, et les cas d'anaphylaxie exceptionnels. Chatain et al. [15] rapportent le cas d'un enfant de 8 ans, connu pour avoir un asthme allergique aux acariens et une allergie persistante aux laits de vache et de brebis, exploré pour une réaction anaphylactique grave survenue dans les minutes suivant l'ingestion d'une barre de céréales contenant des graines de tournesol et de citrouille. L'enfant avait également présenté, à l'âge de 5 ans, une réaction beaucoup moins grave lors de la consommation d'une autre barre de céréales contenant des graines non identifiées. Des prick-tests ont été effectués avec la pulpe et les graines de diverses variétés de cucurbitacées (*C. pepo*, *C. maxima*, *C. moschata*, cantaloupe, melon des Canaries, melon-miel, pastèque et concombre), ainsi qu'avec les graines, huiles et farines de sésame, tournesol, pavot et lin. Ils ont été franchement positifs avec les graines de diverses variétés de citrouilles et négatifs ou à peine positifs avec la pulpe crue et cuite des cucurbitacées, ainsi qu'avec les graines,

huiles et farines testées. Les dosages des IgE sériques spécifiques ont été positifs pour la graine de citrouille et négatifs pour toutes les autres graines testées, ainsi que pour tous les allergènes moléculaires testés (PR10 et LTP diverses, etc.). Enfin, un TPO, effectué avec un mélange de graines de tournesol, sésame, lin et pavot a été parfaitement toléré. Il s'agit là du second cas d'anaphylaxie pédiatrique rapporté aux graines de citrouille. Aucune allergénicité croisée n'ayant été détectée, tant *in vivo* qu'*in vitro*, avec les autres variétés de cucurbitacées, non plus qu'avec les autres graines couramment incluses dans l'alimentation moderne, l'allergène responsable de cette réaction reste inconnu. Peut-être pourrait-il être identifié grâce à des méthodes plus sophistiquées (immuno-empreintes notamment). Quoiqu'il en soit, les allergologues qui ont exploré cet enfant méritent un « grand bravo » pour ce bilan exhaustif. Un « grand bravo » aussi à leur jeune patient pour son courage face aux très nombreux prick-tests qu'il a eu à subir. Il me semble qu'il serait souhaitable que, comme je l'ai toujours fait personnellement avec les enfants que j'ai eu à « martyriser », les auteurs envoient à l'enfant un tiré-à-part gentiment dédicacé de l'article qui lui rappellera plus tard qu'il a été « un enfant célèbre » et qu'il pourra montrer avec fierté à ses propres enfants et, qui sait, petits enfants.

Le natto est un aliment japonais traditionnel à base de « haricots » (ou pois) de soja fermentés, et est le plus souvent consommé en accompagnement du riz nature, notamment au petit déjeuner, compte tenu de sa richesse en fer et en vitamine K2. Il est généralement bien toléré chez les patients allergiques au soja car le processus de fermentation atténue considérablement l'allergénicité du soja. Néanmoins, des réactions allergiques plus ou moins graves, le plus souvent non immédiates, ont été rapportées à la consommation de soja fermenté, et attribuées à la formation de polymères polysaccharidiques (acide poly-gamma-glutamique, ou PGA) allergéniques pendant la fermentation. Mori et al. [16] rapportent le cas d'une enfant japonaise, connue pour être asthmatique et rapportant des réactions anaphylactiques plus ou moins graves, survenant quelques heures après l'ingestion de natto. Le bilan classique d'allergie au soja (prick-tests avec des extraits commerciaux et des pois de soja naturels, dosages des IgE sériques spécifiques du soja et de Gly m 4) a été négatif, mais le prick-test effectué avec un extrait commercial de PGA, disponible au Japon, a été franchement positif, de même que le test d'activation des basophiles (TAB/CD203c), effectué avec ce même extrait, et qu'un TPO au natto, qui a induit une récurrence anaphylactique. Les mêmes tests sont restés négatifs chez plusieurs sujets témoins tolérant le soja fermenté. Le diagnostic d'anaphylaxie IgE-médiée, mais non immédiate, au PGA des « haricots » de soja fermenté a donc été retenu, et, sous éviction stricte, les réactions ont complètement disparu. La variabilité de la gravité des réactions au natto présentées par cette enfant s'explique probablement, comme bien souvent en matière d'allergie alimentaire, par la variabilité des quantités ingérées, par le degré de fermentation des « haricots » de soja et, peut-être aussi, par la nature et la quantité d'autres aliments consommés simultanément. Il n'est pas impossible que se développent à plus ou moins long terme, dans nos pays occidentaux, des allergies au natto, mais également à d'autres dérivés

du soja comme, par exemple, le misu (pâte de soja) et le tofu (fromage de « lait » de soja).

Le bœuf persillé Wagyu est très prisé au Japon pour ses qualités gustatives, mais, compte tenu de son prix élevé, de nombreux restaurants et bouchers recourent à un bœuf artificiellement persillé par des injections de graisse de bœuf et de caséinate. Narabayashi et al. [17] rapportent le cas d'un enfant de 2 ans, connu pour être allergique à l'œuf, au lait, avec des concentrations des IgE sériques spécifiques du lait et de la caséine élevées (49,9 et 47,6 KUA/L, respectivement), et à la farine, et ayant présenté une réaction anaphylactique grave (œdème géant et gêne respiratoire sifflante, suivis d'une perte de connaissance rapide) quelques minutes après l'ingestion d'une petite bouchée de bœuf persillé dans la salle de restaurant d'une résidence hôtelière. L'enfant a récupéré en deux heures, après une injection IM d'adrénaline, puis des injections IV de corticoïdes et d'antihistaminiques. Le gérant du restaurant a indiqué que le bœuf servi était persillé artificiellement. Les pricks/pricks effectués avec un échantillon de ce bœuf cru (11,5 mm) et cuit (15 mm) ont été franchement positifs, et son analyse protéique a permis de déterminer qu'il contenait 1,2 mg/mL de caséine, une quantité connue pour pouvoir induire des réactions anaphylactiques chez les patients allergiques à la caséine. Des cas d'anaphylaxie induite par la caséine incorporée aux viandes pour en améliorer la tendreté ont déjà été rapportés, mais il semble s'agir là du premier cas rapporté à l'ingestion de bœuf persillé japonais. Comme pour les dérivés du soja, probablement verrons-nous se développer des allergies de ce type chez les patients occidentaux allergiques à la caséine.

Même si elle est relativement rare, l'allergie au poulet n'existe pas moins et est souvent associée à une allergie croisée à d'autres volatiles (canard, oie, dinde). Bien qu'appartenant au groupe des reptiles, les crocodiles sont phylogénétiquement très proches des oiseaux (pour mémoire, ces derniers sont des reptiles chez lesquels se sont développées des ailes). Ballardini et al. [18] rapportent le cas d'un enfant connu pour être allergique aux viandes de volailles et ayant présenté une réaction anaphylactique grave immédiate, dès l'ingestion d'une première bouchée d'un plat à base de viande de crocodile. Un dosage des IgE sériques spécifiques de la viande de crocodile, par une méthode artisanale, a été positif (6 KUA/L), de même que les dosages des IgE sériques spécifiques des viandes de poulet (40 KUA/L) et de dinde (14 KUA/L), et que les TAB par les viandes de crocodile et de poulet. Les immuno-empreintes et inhibitions réciproques des immuno-empreintes ont permis d'identifier la parvalbumine de crocodile comme étant la cible des IgE spécifiques de la viande de crocodile, et la caractérisation biomoléculaire des allergènes a révélé l'existence d'une très importante homologie entre la parvalbumine de crocodile et la parvalbumine de poulet. Il semble s'agir là du premier cas d'allergie rapporté à la viande de crocodile. Les auteurs suggèrent aux laboratoires de développer des extraits allergéniques susceptibles d'être utilisés *in vivo* et *in vitro* (pricks, dosages des IgE sériques spécifiques), et de tester systématiquement au crocodile les patients allergiques aux viandes de volailles et désireux de goûter à la viande de crocodile, ou susceptibles d'en consommer (voyages dans des pays plus ou moins

exotiques). Depuis cette publication, Haroun-Diaz et al. [19] rapportent le cas d'un enfant de 9 ans, allergique au poisson (à l'exclusion du thon et de l'espadon), aux volailles et à diverses autres viandes (veau, porc, mouton, lapin), ayant également présenté une réaction anaphylactique lors de la consommation de viande de crocodile. Le bilan complexe effectué a permis de confirmer la responsabilité de la parvalbumine comme étant responsable de cette réaction et de montrer l'existence d'une importante allergénicité croisée entre la parvalbumine de crocodile et les parvalbumines de nombreux poissons, amphibiens et volatiles, toutes espèces phylogénétiquement proches. Ce faisant, les auteurs suggèrent de faire effectuer systématiquement des bilans à la recherche d'une sensibilisation à la grenouille et aux reptiles chez les patients allergiques aux poissons et aux volailles. Si nous vivions encore au crétacé supérieur, il nous faudrait aussi faire des tests cutanés et des dosages d'IgE sériques spécifiques des grands sauriens de cette époque (dinosaures, tyrannosaures, etc.).

Les réactions anaphylactiques de l'enfant sont donc le plus souvent liées à une allergie alimentaire. Ramon et al. [20] rapportent le cas d'un enfant équatorien en bonne santé, mais ayant présenté, à l'âge de 4 ans et à deux semaines d'intervalle, deux réactions anaphylactiques modérément graves, associant urticaire/œdème géants et rhinoconjonctivite, une quinzaine de minutes après s'être couché dans l'herbe. Toute consommation d'aliments précédant ces réactions et toute notion de piqûres d'insectes ont été éliminées par l'interrogatoire et l'examen clinique à l'arrivée de l'enfant au service des urgences. Le bilan allergologique (prick-tests aux aliments et aéro-allergènes courants) a été négatif, sauf pour les pollens de graminées/poacées (dactyle, fétuque, et alpiste faux-roseau), qui ont été à l'origine de prick-tests explosifs. Aucun dosage des IgE sériques spécifiques ne semble avoir été effectué, mais la concordance entre l'histoire clinique et les résultats des tests cutanés a permis de diagnostiquer une anaphylaxie induite par le contact (par voie cutanée et/ou respiratoire) avec les pollens de graminées. Si quelques cas d'anaphylaxie ainsi induite par les pollens ont déjà été rapportés, il semble s'agir du premier cas rapporté chez un jeune enfant.

Arima et al. [21] rapportent le cas d'un nourrisson exclusivement allaité au sein et présentant des réactions respiratoires (toux spasmodique et sifflements) et cutanés (urticaires généralisées) à répétition. L'interrogatoire « policier » de la mère a permis de déterminer que ces réactions survenaient peu après la tétée, que la mère consommait très fréquemment du poisson cru, et que les réactions survenaient exclusivement lorsqu'elle avait ainsi consommé du poisson avant d'allaiter. Les prick-tests effectués chez l'enfant ont été franchement positifs avec divers poissons (saumon, thon, maquereau, sardine), les plus couramment consommés par la mère, tandis que les dosages des IgE sériques spécifiques correspondantes ont été négatifs. Une éviction de la consommation maternelle de poisson s'est accompagnée d'une rémission des symptômes jusqu'au jour où ils ont récidivé, après une consommation maternelle accidentelle de poisson. Bien que relativement rares, les cas de sensibilisations, puis d'allergies, à des allergènes consommés par la mère pendant la grossesse et l'allaitement maternel ne sont pas exceptionnels

chez les nourrissons allaités au sein. Pour mémoire, les allergènes auxquels sont exposés les mères peuvent traverser la barrière placentaire et être excrétés dans le lait maternel.

Enfin, il est bien établi chez l'adulte que l'effort physique et/ou la prise d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent des cofacteurs de risque de déclenchement de l'anaphylaxie, aux aliments notamment. Dans le but de déterminer la possible influence des AINS sur le risque anaphylactique chez les enfants atteints d'allergie/anaphylaxie induite par les aliments (AIA), Motomura et al. [22] ont recruté 51 enfants rapportant une AIA et soumis ces enfants à un TPO avec les aliments suspects, un TPO avec ces aliments, après une prise d'aspirine, et enfin un TPO alimentaire après prise d'aspirine et précédant un exercice physique. Les principaux aliments responsables des réactions anaphylactiques, identifiés par la concordance entre l'histoire clinique des enfants et les résultats des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques, ont été le blé et la crevette, suivis par le lait. Des réactions allergiques objectives plus ou moins graves ont été observées chez 26 enfants (51 %) lors du TPO suivi d'un exercice physique ($n = 14$, 54 %) ou lors du TPO précédé par la prise d'aspirine ($n = 2$, 14 %). Ces résultats, à confirmer sur un nombre plus élevé d'enfants, suggèrent donc fortement que les AINS représentent un cofacteur de déclenchement d'AIA chez une proportion non négligeable des enfants atteints d'AIA.

2. Médicaments et substances biologiques

2.1. Introduction : épidémiologie, diagnostic

Des concentrations basales élevées de tryptase représentent un facteur de risque de gravité des réactions d'hypersensibilité (HS) immédiate (HSI) aux piqûres d'hyménoptères et aux aliments, tant chez les adultes que chez les enfants. Pour déterminer s'il en était de même en ce qui concerne les réactions d'HSI induites par les médicaments, Cavkaytar et al. [23] ont effectué des dosages de la tryptase sérique basale et des bilans allergologiques chez 345 enfants turcs rapportant des réactions plus ou moins graves évoquant une HSI médicamenteuse. Un diagnostic d'HSI a été porté chez 106 enfants (30,7 %). Les concentrations basales de tryptase n'ont pas été significativement différentes chez les enfants considérés comme non allergiques aux médicaments et chez les enfants chez lesquels avait été porté un diagnostic d'HSI médicamenteuse, quels qu'aient été la gravité des réactions et l'âge des enfants. Ces résultats diffèrent donc des résultats de quelques rares études effectuées chez des adultes.

Pour mieux déterminer les caractéristiques cliniques, démographiques et de prise en charge thérapeutique des enfants atteints d'anaphylaxie induite par les médicaments, Xing et al. [24] ont interrogé la base de données informatisée de pharmacovigilance de la région de Beijing (Chine). Sur près de 9500 enfants ayant présenté des réactions de type allergique aux médicaments, en une dizaine d'années (2004–2014), 91 avaient présenté des réactions anaphylactiques plus ou moins graves. Les médicaments les plus souvent accusés ont été les médicaments anti-infectieux (53 % des cas), au premier rang desquels les bêtalactamines. Curieusement, et contrairement aux données

classiques de la littérature, aucune réaction n'a été rapportée aux antalgiques non opiacés-antipyrétiques-AINS, non plus qu'aux vaccins. La majorité des réactions a comporté une association plus ou moins complète de symptômes cutanés, respiratoires et cardiovasculaires. Les cyanoses ont été particulièrement fréquentes chez les nourrissons de moins de 5 ans (OR = 5,14, $p=0,002$ par rapport aux autres enfants), et les plus âgés (13–17 ans) ont, plus souvent que les plus jeunes, présenté une hypotension (OR = 11,8, $p=0,002$), des troubles neurologiques (OR = 3,56, $p=0,015$) et des réactions anaphylactiques graves (OR = 15,46, $p=0,002$). Soixante-deux enfants (68 %) avaient reçu de l'adrénaline, en traitement initial dans 49 cas (79 %) et après des injections d'antihistaminiques et/ou corticoïdes dans 13 cas (21 %). Les doses d'adrénaline injectées avaient été plus adaptées lorsque les injections étaient effectuées par voie IV (bolus) que par voie IM ou sous-cutanée (SC), mais 20 enfants (32,3 %) avaient reçu des doses trop élevées, en particulier lorsque l'adrénaline avait été administrée en bolus. Les enfants qui n'avaient pas reçu d'adrénaline avaient été traités par des antihistaminiques ($n=29$, 32 %), des corticoïdes injectables ($n=73$, 80 %) et des bronchodilatateurs inhalés ($n=4$, 4 %), soit isolément, soit en association, sans différence significative entre les divers groupes d'âge. Au total, ces résultats confirment donc que les réactions anaphylactiques de l'enfant induites par les médicaments sont, pour l'essentiel, liées à l'administration d'antibiotiques et tout particulièrement de bêta-lactamines. Ils confirment également que les symptômes de l'anaphylaxie peuvent varier avec l'âge des enfants et qu'il existe des progrès à réaliser dans la prise en charge d'urgence de ces réactions, notamment en ce qui concerne les risques de sous-dosage et de surdosage de l'adrénaline.

En ce qui concerne les réactions non immédiates, de nombreux médecins pensent encore que, chez les enfants fébriles traités par des médicaments (antibiotiques et antipyrétiques, tout particulièrement), les érythèmes polymorphes (EP) résultent d'une HS médicamenteuse dans la majorité des cas, au même titre que les toxidermies (potentiellement) sévères, tels le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécro-épidermolyse toxique (NET). Pourtant, diverses études publiées depuis les années 1990–2000 montrent clairement que ce sont les infections par les virus herpes simplex (HSV) et les mycoplasmes qui sont le plus souvent à l'origine des EP de l'enfant. Siedner-Weintraub et al. [25] rapportent les résultats (épidémiologie, étiologies, aspects cliniques et données biologiques) d'une étude rétrospective ayant porté sur 119 enfants qui avaient consulté et/ou avaient été hospitalisés, en 13 ans (2000–2013), dans un grand hôpital pédiatrique israélien pour un EP. Les pédiatres et dermatologues ont infirmé le diagnostic d'EP chez 89 enfants (74,8 %) chez lesquels ont été retenus les diagnostics d'urticaire polymorphe ($n=29$, tous âgés de moins de 4 ans) et d'éruption non spécifique ($n=56$), confirmant ainsi le fréquent surdiagnostic d'EP chez l'enfant. Le diagnostic d'EP a donc été confirmé chez 30 enfants (25,2 %), pour les deux tiers de sexe féminin et tous âgés de plus de 4 ans (extrêmes 4–18 ans, $m=11,3$ ans). La moitié des enfants était atteinte d'EP mineur et l'autre moitié d'EP majeur, avec atteinte des muqueuses orales dans 15 cas (100 % des cas) et des muqueuses orales et/ou génitales dans

4 cas (40 %). Des marqueurs d'inflammation (CRP élevée, VS augmentée, hyperleucocytose) ont été détectés chez 75 % des enfants. Enfin, les étiologies prouvées ou hautement probables ont été une maladie fébrile récente (36,7 %), évoquant donc une infection, une infection prouvée par *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*, 13,3 %) ou par d'autres bactéries (6,7 %), des antécédents plus ou moins récents d'infection par HSV (23,3 %) et, enfin, une possible étiologie médicamenteuse (10 %), notamment par des bêta-lactamines et/ou des antalgiques-antipyrétiques-AINS. Les deux tiers des enfants ont été hospitalisés pendant 1 à 10 jours ($m=3,4$ jours), probablement par crainte d'évolution vers un SSJ/NET, dont la moitié a reçu des corticoïdes, le tiers des antibiotiques et 25 % de l'acyclovir. Enfin, 16 % des enfants les plus âgés ont présenté des récurrences. Ces résultats, obtenus sur un nombre élevé d'enfants, confirment que les EP sont surdiagnostiqués et surtraités, malgré leur caractère généralement bénin, et que les principales étiologies des EP de l'enfant sont infectieuses, les cas (possiblement) liés à une HS médicamenteuse étant rares.

Les « toxidermies potentiellement sévères » ne sont donc pas toujours liées à une HS médicamenteuse. Yu et al. [26] rapportent les cas de trois enfants atteints de lupus érythémateux cutané, ayant présenté des réactions généralisées à type de SSJ/NET initialement attribuées à l'hydroxychloroquine qui leur était administrée. Toutefois, les résultats des bilans biologiques et des biopsies cutanées, et la concertation étroite entre les dermatologues du service, ont permis de suspecter des poussées de lupus bulleux désquamatif (NET-like) et, après résolution des poussées, de réinitier sans problème les traitements par l'hydroxychloroquine. Ainsi, si quelques rares cas de SSJ/NET pédiatriques, attribuables à l'hydroxychloroquine et le plus souvent photo-induits, ont été rapportés, l'intérêt de cette étude réside dans le fait que, dans certaines pathologies cutanées susceptibles d'être émaillées de poussées bulleuses/désquamatives, il est possible, après un bilan poussé et une mûre réflexion, d'innocenter la responsabilité des médicaments administrés au long cours chez les patients.

D'une façon générale, le diagnostic des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) aux médicaments est difficile à faire, notamment pendant la phase aiguë de la réaction pendant laquelle les tests cutanés (TC) ne peuvent pas être effectués et où les tests in vitro ne sont pas vraiment validés. De plus, très peu d'études portant sur des enfants sélectivement atteints de toxidermies (potentiellement) sévères ont été publiées. Haw et al. [27] ont effectué des tests de prolifération lymphocytaire (TPL $\times 5$ jours de culture) et des dosages de l'interleukine (IL)-4 et de l'interferon (IFN)-gamma dans le surnageant de culture ($\times 24$ h) des cellules mononucléées sanguines, après activation par les médicaments suspects, chez 16 enfants rapportant des exanthèmes maculopapuleux (EMP), des SSJ et des DRESS (*drug-induced rash/reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) à des antibiotiques, antiépileptiques et antifongiques divers. Ces tests ont été effectués chez 7 enfants pendant la période aiguë, chez 7 autres enfants après la guérison, et chez 2 enfants en période aiguë et après la guérison. Toutes périodes confondues, la sensibilité du TPL a été de 55,6 %, celle du dosage de l'IL-4 de 84,6 % et celle

du dosage de l'IFN-gamma de 77,8 %. La sensibilité globale des trois tests associés a été de 92,3 %. En période aiguë, les sensibilités ont été respectivement de 77,8 % (TPL), 100 % (IL-4), 88,9 % (IFN-gamma) et 100 % (tous tests associés), et, en période de rémission, elles ont été de 33,3 %, 66,7 %, 66,7 % et 83,3 %. Il est clair que cette étude manque de cas témoins permettant de déterminer la spécificité des tests. Néanmoins, les résultats présentés suggèrent un possible intérêt des tests rapides, basés sur le dosage des cytokines produites par les cellules mononucléées sanguines, dans le diagnostic étiologique des toxidermies (potentiellement) sévères de l'enfant, a fortiori chez les enfants traités par plusieurs médicaments.

Pour en terminer avec ce chapitre introductif, environ 10 % des parents indiquent que leurs enfants ont présenté des réactions de type allergique à un ou plusieurs médicaments, mais toutes les études effectuées chez ces enfants concluent que seule une (très) faible proportion de ces réactions résulte d'une authentique HS médicamenteuse, allergique (due à des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques) ou non allergique (« intolérance », due aux propriétés physicochimiques ou pharmacologiques des médicaments). Gomes et al. [28] présentent une revue des études ayant inclus de nombreux enfants explorés pour suspicion d'HS médicamenteuse, notamment aux antibiotiques (bêta-lactamines tout particulièrement) et aux antalgiques non opiacés-antipyrétiques-AINS. Les points forts que fait ressortir cette revue sont les suivants :

- les infections, virales notamment, en particulier chez le jeune enfant, constituent un diagnostic différentiel fréquent (niveau de certitude élevé), même si elles peuvent éventuellement représenter un cofacteur de risque d'HS médicamenteuse (niveau de certitude faible) ;
- la valeur diagnostique des tests *in vitro* explorant les réactions d'HS immédiate et non immédiate est faible ou reste à déterminer, notamment chez les enfants ;
- enfin, et surtout, il est tout à fait acceptable de faire effectuer des TPO directs, en première intention et sans *testing* cutané préalable, chez les enfants rapportant des réactions non immédiates bénignes à modérément sévères, même si les modalités de ces tests (de courte durée ou plus ou moins prolongés, en milieu hospitalier et/ou à domicile) restent encore non consensuelles.

2.2. Médicaments anti-infectieux

2.2.1. Bêta-lactamines

Il existe en principe un consensus international sur la démarche diagnostique des réactions présumées liées à une HS aux bêta-lactamines. Seules restent non consensuelles les modalités des tests de provocation (TP) et sur les indications des TP à effectuer en première intention, avant les TC, chez les enfants rapportant des réactions non immédiates bénignes à modérément sévères.

Foong et al. [29] se sont proposé de déterminer s'il existait des variations dans la démarche de l'allergie aux bêta-lactamines chez les enfants, d'un pays à un autre et, au sein d'un même pays,

d'un centre à un autre. Pour ce faire, les auteurs ont fait parvenir un questionnaire anonyme, basé sur un cas clinique de réaction bénigne non immédiate à l'amoxicilline, à de nombreux services d'allergologie spécialisés dans l'exploration des HS médicamenteuses de l'enfant par le canal des sociétés d'allergologie internationales et nationales. Des réponses interprétables ont été obtenues de 81 allergologues de 16 pays différents. Cinq pour cent des allergologues ont déclaré contre-indiquer d'emblée toutes les bêta-lactamines, sans effectuer aucun bilan, et 38 % ont indiqué ne pas considérer la réaction comme étant allergique et autoriser, là encore sans effectuer de bilan, toutes les bêta-lactamines, amoxicilline incluse. Enfin, 57 % des allergologues ont indiqué qu'ils feraient effectuer un bilan plus ou moins complet (TC à lecture immédiate et, pour certains, à lecture retardée, dosage des IgE sériques spécifiques et/ou TAB, et TP), presque tous proposant un TP comme test de certitude. Toutefois, de très nombreuses variantes ont été observées entre les allergologues, notamment en ce qui concerne les modalités des TP, les indications et contre-indications de ces tests, la méthodologie et les critères d'interprétation des TC, la valeur diagnostique des tests *in vitro* et, chez les enfants authentiquement allergiques aux bêta-lactamines, les indications et les modalités des désensibilisations/inductions de tolérance. Ces résultats sont affligeants et permettent de douter de la qualité des allergologues (censés être) spécialisés dans l'exploration des réactions d'HS médicamenteuse, quel que soit le pays où ils exercent. Il est clair que, dans le cas clinique proposé, les dosages des IgE sériques spécifiques et le TAB ne présentaient aucun intérêt et qu'il aurait fallu recourir à un TPO prolongé (soit à domicile d'emblée, soit à domicile après une réintroduction de l'amoxicilline en hôpital de jour), en dehors de tout épisode infectieux/fébrile et, en cas de réaction à ce TPO, proposer des TC à lecture retardée à l'amoxicilline et à d'autres bêta-lactamines (pénicilline G, cloxacilline, ampicilline, céfazoline et cefuroxime, par exemple), puis des TPO prolongés avec les bêta-lactamines pour lesquelles les TC étaient négatifs, pour déterminer s'il existait ou non une réactivité croisée avec d'autres bêta-lactamines de la même classe et d'autres classes. Les résultats de cette étude montrent donc que la démarche diagnostique consensuelle de l'allergie aux bêta-lactamines, essentiellement basée sur des études effectuées chez les adultes, n'est pas appliquée chez l'enfant, et qu'il faudrait valider une démarche consensuelle applicable à l'enfant. Encore faudrait-il aussi que la démarche consensuelle adoptée par diverses sociétés d'allergologie internationales soit appliquée chez les adultes eux-mêmes, ce qui est loin d'être le cas, comme l'ont déjà montré les résultats de certaines enquêtes effectuées auprès des allergologues prenant en charge des adultes.

Les études effectuées chez les patients consultant pour suspicion d'HS aux bêta-lactamines ont clairement montré que, abstraction faite des toxidermies (potentiellement) sévères, le risque d'être atteint d'une authentique HS à ces médicaments augmentait avec la précocité et la gravité des réactions rapportées par les patients, le risque maximum étant observé chez les patients rapportant des réactions immédiates et anaphylactiques. Vyles et al. [30] ont questionné, par voie électronique, les parents de 744 enfants qui avaient récemment consulté aux

urgences d'un grand hôpital pédiatrique américain pour suspicion d'allergie aux pénicillines. Les questions ont porté sur la nature et la chronologie des réactions présumées allergiques, ainsi que sur les souhaits des parents concernant un éventuel bilan d'allergie médicamenteuse. Le questionnaire a été rempli de façon interprétable pour 597 enfants (80,2 %), dont 434 (72,7 %) ont été considérés comme probablement non allergiques aux bêta-lactamines (éruptions mal étiquetées et non préoccupantes, prurit, troubles digestifs, rhinorrhée et/ou toux banales) et 163 (27,3 %) comme possiblement ou probablement allergiques (réactions immédiates et non immédiates potentiellement sévères). Une centaine d'enfants considérés comme à risque allergique faible a bénéficié d'un bilan comportant un interrogatoire détaillé des parents, des pricks et intradermoréactions (IDR) à lecture immédiate à la pénicilloïl-poly-L-lysine (PPL), la *minor determinants mixture* (MDM) et la pénicilline G, et des TPO avec l'amoxicilline, en hôpital de jour, même lorsque les IDR étaient positives avec au moins l'un des trois réactifs testés ($n=3$, 3 %). Les TPO ont été parfaitement tolérés par tous les enfants, infirmant donc le diagnostic d'HS aux bêta-lactamines. Il est clair que cette étude souffre de diverses lacunes qui illustrent bien le fait que la démarche diagnostique consensuelle de l'allergie aux bêta-lactamines n'est pas suivie par tous, comme évoqué un peu plus haut :

- tout d'abord, seuls des TC à lecture immédiate et des TP de courte durée ont été effectués chez ces enfants qui rapportaient majoritairement des réactions non immédiates et qui auraient donc du bénéficier de TC à lecture retardée et de TP prolongés ;
- seuls ont été effectués des TC avec la pénicilline G et ses métabolites, et non avec plusieurs pénicillines, amoxicilline notamment (la pénicilline la plus fréquemment suspectée) ;
- enfin, les TP n'ont été effectués qu'avec l'amoxicilline, ce qui n'exclut pas une possible allergie aux pénicillines G et/ou V chez les enfants chez lesquels les TC étaient positifs pour la pénicilline G, la PPL et/ou la MDM.

Quoiqu'il en soit, les résultats de cette étude tendent à confirmer la notion selon laquelle le risque d'allergie immédiate, potentiellement grave, est très faible, voire nul, chez les enfants rapportant des réactions peu préoccupantes aux pénicillines.

Des TC à lecture immédiate (20 min), semi-retardée (4–8 heures) et retardée (48^e heure) ont été effectués avec la pénicilline G, l'ampicilline, l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique, et la bêta-lactamine suspectée chez 126 enfants rapportant des réactions évoquant une possible HS aux bêta-lactamines (urticaires, anaphylaxies, EMP) [31]. Les réactions avaient été immédiates chez 40 enfants (32 %) et non immédiates (de quelques heures à quelques jours après le début du traitement et la prise la plus récente) chez 86 enfants (68 %). Des TPO ont ensuite été effectués chez les enfants chez lesquels les TC étaient négatifs (j1 à l'hôpital + une semaine à domicile en l'absence de réaction pendant le 1^{er} jour). Un diagnostic d'HS aux bêta-lactamines a été porté chez 22 enfants (17,4 %), sur la positivité des TC chez 12 enfants (54,5 %) et sur la positivité des TPO chez 10 enfants (45,5 %). Les TC ont été positifs chez

22,5 % des enfants rapportant des réactions immédiates et 3,5 % des enfants rapportant des réactions non immédiates, et les TPO ont été positifs chez 15 % des premiers et seulement 4,6 % des seconds. Ces résultats confirment donc que le risque d'HS aux bêta-lactamines est nettement plus élevé chez les enfants rapportant des réactions immédiates que chez ceux rapportant des réactions non immédiates.

Atanaskovic-Markovic et al. [32] ont effectué des TC à lecture immédiate et retardée (prick-tests, IDR et patch-tests avec la PPL, la MDM et diverses bêta-lactamines, parmi lesquelles les bêta-lactamines suspectes), chez 1026 enfants serbes rapportant des réactions non immédiates, présumées allergiques, à ces antibiotiques. Des TPO prolongés (j1 en hôpital de jour + 2 ou 3 jours au domicile des enfants) ont été effectués avec les bêta-lactamines suspectes chez les enfants chez lesquels les TC étaient négatifs pour ces bêta-lactamines et avec des bêta-lactamines alternatives dans le cas contraire. Des sérologies virales et pour *M. pneumoniae* (\pm une PCR d'un écouvillonnage pharyngé) ont également été effectuées chez 300 enfants. Les réactions les plus fréquemment rapportées ont été des urticaires et/ou œdèmes (60 %) et des EMP (39 %), et les bêta-lactamines les plus souvent suspectées ont été l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique (46 %) et la pénicilline G (21 %). Seuls 8 enfants (0,8 %) avaient des antécédents personnels d'atopie, et le délai médian entre la réaction (la plus récente, lorsque l'enfant rapportait plusieurs réactions à la même ou à plusieurs bêta-lactamines) et le bilan a été de 11 mois (extrêmes : 1–60 mois). Un diagnostic d'HS non immédiate a été porté chez 76 enfants (7,4 %), sur la positivité des TC à lecture retardée dans 57 cas (75 %) et des TPO dans 19 cas (25 %). Les patch-tests n'ont été positifs que chez 18 enfants (31,6 % des enfants ayant des TC positifs). Enfin, un diagnostic d'infection virale ou par *M. pneumoniae* a été porté chez 66 des 300 enfants (22 %) chez lesquels avaient été effectués les sérologies et PCR, dont deux chez lesquels avait également été diagnostiquée une HS non immédiate aux bêta-lactamines. Ces résultats, sur un nombre très élevé d'enfants, confirment que les réactions non immédiates de type allergique les plus fréquemment rapportées aux bêta-lactamines sont les urticaires/œdèmes et les EMP, et que seul un faible pourcentage des enfants explorés (7,4 % dans cette étude) est réellement atteint d'une HS non immédiate aux bêta-lactamines. Les auteurs concluent qu'un bilan systématique comportant des TC à lecture retardée, puis des TPO plus ou moins prolongés, est absolument nécessaire chez les enfants rapportant des réactions non immédiates aux bêta-lactamines pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'HS à ces antibiotiques.

Toutefois, compte tenu du faible pourcentage de bilans positifs chez ces enfants, du caractère généralement bénin à modérément sévère des réactions rapportées aux TPO et des données de plusieurs études récentes (cf. infra), on peut suggérer que les TC, longs, coûteux et douloureux, pourraient être épargnés chez les enfants rapportant des réactions peu préoccupantes en initiant le bilan par un TPO plus ou moins prolongé. On est également étonné par le taux élevé de positivité des TC à lecture retardée rapporté dans cette étude (75 %), alors que la majorité des études publiées indique une sensibilité de ces tests de l'ordre de 25–35 %, pouvant atteindre 60–65 % dans

certaines toxidermies potentiellement sévères (DRESS et pustulose exanthématique aiguë généralisée notamment). Finalement, si un diagnostic d'infection virale ou par *M. pneumoniae* peut être retenu chez bon nombre d'enfants, ce diagnostic n'exclut pas systématiquement la possibilité d'une HS médicamenteuse associée, comme nous avons pu l'observer nous-mêmes chez quelques rares enfants.

Depuis cette étude, Lezmi et al. [33] ont effectué des IDR et des patch-tests chez 550 enfants rapportant 674 réactions non immédiates à une ou plusieurs bêta-lactamines, suivis de TP plus ou moins prolongés, lorsque les TC étaient négatifs. Un diagnostic d'HS non immédiate a été porté chez 63 enfants (11,5 %) rapportant 66 réactions (9,8 %), soit sur la positivité des TC ($n=17$, 25,8 %), soit sur une histoire clinique hyper-évocatrice ($n=6$, 9,1 %), soit, enfin, sur la positivité des TPO ($n=43$, 65,2 %). La meilleure sensibilité des TC (patch-tests notamment) a été observée chez les enfants qui rapportaient des DRESS (100 %), des EMP (50 %), des pseudo-maladies sériques (40 %) et des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG, 33,3 %), authentiquement liés à une HS non immédiate aux bêta-lactamines. Chez les enfants rapportant des réactions tardives, les TC ont le plus souvent été positifs après le 2^e/3^e jour et les TP après le 3^e jour, et jusqu'au 10^e–11^e jour, en fonction de la chronologie de la réaction initiale. À noter que le diagnostic d'HS aux bêta-lactamines a été infirmé chez 5 enfants qui rapportaient un SSJ, chez lesquels cette réaction a été attribuée à des infections, par *M. pneumoniae* notamment. Enfin, une HS non immédiate à l'acide clavulanique a été diagnostiquée chez 44 % des enfants réagissant à l'association amoxicilline–acide clavulanique, mais chez lesquels les TC et TPO à l'amoxicilline étaient négatifs, et une HS non immédiate à plusieurs bêta-lactamines a été détectée chez 12 des 63 enfants (19 %) chez lesquels avait été diagnostiquée une HS aux bêta-lactamines, soit entre bêta-lactamines de la même classe ($n=1$, 8,3 %), soit entre bêta-lactamines de classes différentes ($n=11$, 91,6 %), soit du fait d'une réactivité croisée, soit du fait d'une cosensibilisation.

Ces résultats confirment donc que la majorité des enfants rapportant des réactions non immédiates aux bêta-lactamines n'est pas atteinte d'une HS à ces médicaments, notamment lorsque les réactions rapportées ne sont pas préoccupantes. Ce faisant, chez ces enfants, il devrait être possible d'effectuer des TP prolongés d'emblée, quitte à effectuer secondairement des TC et, si besoin, de nouveaux TP, en cas de réaction lors du TP. Pour autant, les TC (IDR et patch-tests) à lecture retardée (j2–j3) et, si besoin, à lecture hyper-retardée (j6–j8 et j12–j14), ne sont pas à négliger chez les enfants rapportant des réactions préoccupantes (toxidermies potentiellement sévères et pseudo-maladies sériques, notamment). Enfin, ces résultats confirment que la majorité des SSJ de l'enfant ne résulte pas d'une HS médicamenteuse, mais bien plutôt des infections pour lesquelles ont été prescrits les médicaments.

Lorsque les TC sont négatifs, le diagnostic d'HS (immédiate ou non immédiate) aux bêta-lactamines repose sur les TP, le plus souvent effectués par voie orale, avec les bêta-lactamines suspectes et, en cas de positivité de ces tests, sur des TP avec des bêta-lactamines alternatives. Mill et al. [34] ont effectué d'emblée, en première intention, des TPO à l'amoxicilline en

milieu hospitalier, en augmentant progressivement les doses jusqu'à atteindre la dose cumulée correspondant à la dose journalière adaptée au poids, chez 818 enfants rapportant des réactions de type allergique à l'amoxicilline, sauf chez les enfants rapportant des toxidermies (potentiellement) sévères. Un diagnostic d'HSI a été porté chez les enfants réagissant pendant le TPO ou l'heure suivant l'administration de la dernière dose, et un diagnostic d'HS non immédiate a été porté chez les enfants réagissant dans le courant des sept jours suivants. Une HSI a ainsi été diagnostiquée chez 17 enfants (2,7 %), chez lesquels ont été effectués secondairement des TC à lecture immédiate et des TPO au cefixime (Oroken®), qui ont été négatifs. Une HS non immédiate à l'amoxicilline a été diagnostiquée chez 31 enfants (3,8 %), qui ont bien toléré le TPO effectué avec le cefixime. Enfin, 770 enfants (94,1 %) ont parfaitement toléré le TPO-amoxicilline, dont 250 ont pu être suivis pendant 3 ans. Cinquante-cinq d'entre eux ont nécessité un nouveau traitement par l'amoxicilline, qui a été toléré par 49 enfants (89 %) et associée à une réaction non immédiate bénigne à modérément sévère dans 6 cas (10,9 %). On peut faire certains reproches à cette étude :

- l'absence de précisions concernant la nature et la gravité (potentielle) des réactions initiales ayant motivé le bilan allergologique ;
- une durée probablement trop courte des TPO (effectués en hôpital de jour) chez les enfants rapportant des réactions initiales retardées, la tendance actuelle étant à faire effectuer des TP prolongés chez ces enfants, de façon à identifier le maximum d'enfants atteints d'HSR médicamenteuse ;
- enfin, un diagnostic probablement abusif d'HS chez les rares enfants réagissant à un traitement ultérieur par l'amoxicilline, prescrite dans un contexte infectieux/fébrile, sans que, chez ces enfants, ait été effectué un second bilan allergologique (TPO d'emblée, en période « calme », ou faisant suite à des TC).

Pour autant, les résultats de l'étude ici rapportée confirment, une fois de plus, que seul un très faible pourcentage des enfants consultant pour suspicion d'allergie aux bêta-lactamines est réellement atteint d'une HS à ces médicaments, et que les TPO effectués avec ces antibiotiques présentent une excellente valeur prédictive négative (VPN), avec un risque très faible de récurrences (présomées) allergiques lors des traitements ultérieurs par les bêta-lactamines innocentées lors du bilan allergologique initial.

Compte tenu de la faible valeur diagnostique des TC à lecture retardée, et de leur caractère coûteux et douloureux, et du faible risque de récurrence, tant en termes de fréquence qu'en termes de gravité, la tendance actuelle est donc à faire effectuer des TP d'emblée avec les molécules suspectes, avant tout testing cutané, chez les enfants rapportant des réactions non immédiates peu préoccupantes aux bêta-lactamines. Vezir et al. [35] ont donc appliqué ce protocole à 119 enfants rapportant des EMP ou des urticaires/œdèmes sans signes de gravité et de chronologie non immédiate, à l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique (76,5 % des cas), ou à d'autres bêta-lactamines (23,5 %). Le TPO a été initié à doses progressivement croissantes en hôpital

de jour, puis prolongé pendant 5 jours au domicile des enfants lorsqu'aucune réaction n'était survenue à J1. Seul 4 enfants (3,4 %), dont l'un rapportant un EMP et les trois autres des urticaires/œdèmes, ont réagi au TPO. Deux d'entre eux ont toléré un second TPO effectué avec une bêtalactamine alternative. Les réactions aux TPO ont été plus précoces que les réactions initiales chez 3 enfants (75 %) et de la même chronologie que la réaction initiale chez le 4^e enfant. Ainsi, seule une minorité des enfants rapportant des réactions bénignes-modérées non immédiates aux bêtalactamines s'est révélée réellement atteinte d'une HSR à ces antibiotiques, ce qui, avec l'absence de gravité des récurrences induites par les TPO, confirme que, chez ces enfants, il est tout à fait possible de recourir à des TPO de première intention pour infirmer (le plus souvent) le diagnostic supposé d'HS médicamenteuse.

C'est exactement la conclusion d'un éditorial publié par Moral et Caubet [36], sur la base d'une revue de la littérature et d'une importante expérience personnelle.

Des cas de réactions allergiques à des bêtalactamines survenant chez des patients préalablement explorés pour suspicion d'allergie à ces antibiotiques et chez lesquels ce bilan (TC et TP) avait été négatif ont été rapportés. C'est la raison pour laquelle certaines équipes suggèrent de faire effectuer un second bilan, comportant au minimum un second TP, quelques semaines ou mois après un bilan initial négatif. Selon les données de la littérature, la fréquence de ces cas varie entre 0 et 28 % chez les adultes, et 0–10,5 % chez les enfants. Mais, très peu d'études ayant porté sur de nombreux enfants ont été publiées. Capanoglu et al. [37] ont effectué un second TPO, en moyenne 7 mois (extrêmes : 3,2–20,4 mois) après un bilan initial négatif chez 71 enfants chez lesquels une HSI ($n = 20$, 28,2 %) ou non immédiate ($n = 51$, 71,8 %) aux bêtalactamines avait été suspectée. Le TP a été débuté en hôpital de jour, puis prolongé au domicile des enfants, à doses thérapeutiques, pendant les 5 jours suivants. Seuls deux enfants (2,8 %), qui avaient rapporté des réactions non immédiates (une urticaire et un EMP), ont présenté deux urticaires non immédiates lors du second TPO. Enfin, un 3^e bilan allergologique (TC et TPO prolongé), effectué chez l'un de ces deux enfants, a été négatif, indiquant que la réaction observée lors du 2^e TPO était fortuite. Ces résultats, qui concordent avec ceux d'autres études, et notamment avec nos propres résultats, confirment qu'il est probablement inutile d'effectuer un second bilan allergologique chez les enfants chez lesquels le bilan initial d'allergie aux bêtalactamines a été négatif. Ils indiquent aussi que les réactions observées lors des TP ne sont pas forcément liées à une HS médicamenteuse et que, dans le doute, il est nécessaire de faire effectuer de nouveaux TP.

Quelques cas de réactions d'HS aux bêtalactamines, rares chez l'enfant, ont été rapportés ces deux dernières années. C'est ainsi le cas des érythèmes pigmentés fixes (EPF), qui relèvent d'une HSR et où, en principe, le risque de réactivité croisée entre médicaments des mêmes familles ou classes est faible. Labrosse et al. [38] rapportent le cas d'un garçonnet de 4 ans qui avait présenté plusieurs lésions évoquant un EPF au 2^e jour d'un traitement par de l'amoxicilline, administrée pour une otite. Les prick-tests et IDR, et les patch-tests effectués sur les sites des lésions avec l'amoxicilline et l'ampicilline, ont été négatifs

jusqu'à la 72^e heure, mais le TPO effectué avec l'amoxicilline a induit une récurrence accélérée (4^e heure) des lésions, régressant en 48 heures sous corticothérapie locale. Les TC, effectués avec d'autres pénicillines et céphalosporines, ont été négatifs et les TPO effectués avec la pénicilline V (Oracilline[®]) et le cefprozil (une céphalosporine de 2^e génération, non commercialisée en France) ont été bien tolérés. Les auteurs ont donc porté le diagnostic d'HSR sélective aux aminopénicillines, associée à une tolérance des autres bêtalactamines, y compris de celles possédant des chaînes latérales homologues de celles de l'amoxicilline. On regrette un peu que les auteurs n'aient pas fait effectuer un TP avec l'ampicilline, qui aurait peut-être permis de diagnostiquer une HSR sélective à l'amoxicilline, associée à une tolérance de l'ampicilline, dont les chaînes latérales sont très proches de celles de l'amoxicilline.

Ben Mansour et al. [39] rapportent le cas d'un enfant mucoviscidose ayant présenté une éruption multifocale, cliniquement très évocatrice d'un EPF, quelques heures après le début d'une cure de ceftazidime (Fortum[®]) et d'amikacine, deux antibiotiques qu'il avait déjà toléré, lors d'une hospitalisation d'urgence pour détresse respiratoire. Les parents ont alors rapporté une réaction identique, survenue quelques mois auparavant et dans les mêmes conditions. Les lésions ont disparu en une semaine, après « switching » du traitement vers la tazocilline, mais en laissant, cette fois, des lésions pigmentées résiduelles. Le diagnostic d'EPF a été confirmé histologiquement (infiltrat diffus de lymphocytes T CD8, nécrose des kératinocytes et pourcentage élevé de macrophages contenant de la mélanine dans la peau). Les prick-tests, les IDR, et les patch-tests effectués en peau saine et sur le site des lésions pigmentées, ont été négatifs, mais le TP effectué avec le ceftazidime a induit une récurrence de la réaction, alors que le TP effectué avec l'amikacine a été bien toléré. Le diagnostic de possible réactivité croisée avec d'autres bêtalactamines (cefuroxime, cefotaxime et ceftriaxone) a été écarté sur la négativité des TC et des TP. Le diagnostic d'une HSR sélective du ceftazidime a donc été retenu, la rapidité d'apparition des lésions résultant probablement d'un nombre élevé de lymphocytes T mémoire chez un enfant qui avait déjà reçu de nombreux traitements par cette bêtalactamine. Il semble s'agir là du premier cas d'EPF au ceftazidime exploré et rapporté chez l'enfant. Pour mémoire, quelques autres cas identiques ont été rapportés chez des adultes aux centres français de pharmacovigilance, et dans un poster de l'équipe nantaise, lors du Congrès francophone d'allergologie d'Avril 2010 [40].

Le syndrome d'entérocite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) est bien connu. Son diagnostic repose sur l'histoire clinique des patients (diarrhée et vomissements profus, survenant quelques heures après l'ingestion de l'aliment responsable et conduisant à une hypovolémie plus ou moins profonde, susceptible d'aller jusqu'au choc), sur la négativité habituelle des TC à lecture immédiate et des dosages des IgE sériques spécifiques, sur la disparition des symptômes sous éviction et leur réapparition lors des TP alimentaires. Infante et Zapatero [41] rapportent le cas d'un enfant ayant présenté deux épisodes évoquant un SEIPA lors de l'ingestion d'amoxicilline, à douze mois d'intervalle. Les TC aux pénicillines (pricks et IDR à la pénicil-

line G, la PPL, la MDM et l'amoxicilline) ayant été négatifs en lecture immédiate et retardée, un TPO a été effectué et a induit une récurrence des symptômes, alors que les TP effectués avec d'autres pénicillines ont été bien tolérés. Il s'agit là du second cas d'entérococolite induit par les médicaments rapporté dans la littérature. Ce syndrome doit être évoqué sur la nature et la gravité des symptômes, bien plus importante que celle des troubles classiques de l'intolérance digestive à l'amoxicilline.

2.2.2. Autres anti-infectieux

Si les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus souvent suspectés, la prévalence des réactions liées à une possible HS aux autres antibiotiques serait, chez les enfants, de l'ordre de 1–3 %, et pourrait atteindre 8–10 % pour les sulfamides et les macrolides. Toutefois, les rares études pédiatriques ayant comporté des bilans d'allergie aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines montrent que, comme pour ces dernières, seule une faible proportion des enfants explorés est réellement atteinte d'une HS aux antibiotiques suspectés. Guvenir et al. [42] ont effectué des TC à lecture immédiate (clarithromycine, sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, gentamicine, métronidazole et rifampicine) et des TP (J1 en milieu hospitalier ± un à plusieurs jours à domicile, en fonction de la chronologie des réactions) chez 96 enfants qui rapportaient des réactions présumées allergiques à ces antibiotiques. Les antibiotiques les plus souvent accusés ont été les macrolides (67,9 %), et notamment la clarithromycine (63,6 %), et les sulfamides (cotrimoxazole : 14,6 %), et les réactions les plus fréquemment rapportées ont été des EMP non immédiats (48,9 %), des urticaires/angioœdèmes (36,5 %), le plus souvent non immédiats, et des anaphylaxies (10,4 %). Un diagnostic d'HS médicamenteuse a été porté ou fortement suspecté sur une histoire clinique évocatrice (anaphylaxies notamment) chez 11 enfants (11,5 %). Les TC ont été positifs chez 3 enfants (clarithromycine, ciprofloxacine et cotrimoxazole), et les TP n'ont été positifs que chez un enfant (clarithromycine). Ainsi, un diagnostic positif d'HS médicamenteuse n'a été porté que chez 4 des 85 enfants complètement explorés (4,7 %). Par contre, si l'on tient compte des enfants chez lesquels le diagnostic a été porté sur une histoire clinique évocatrice, un diagnostic d'HS médicamenteuse a été porté chez 15 des 96 enfants (15,6 %). On peut regretter que les TC médicamenteux et, éventuellement, des TP n'aient pas été effectués chez tous les enfants car les résultats de nombreuses études effectuées chez des enfants rapportant des réactions anaphylactiques, aux bêta-lactamines notamment, montrent que seuls 50–75 % de ces enfants sont réellement allergiques aux médicaments testés. On peut aussi regretter que des TC à lecture retardée n'aient pas été effectués, ce qui aurait permis d'en déterminer la spécificité, compte tenu du grand nombre d'enfants chez lesquels a été infirmé le diagnostic d'HS médicamenteuse. Quoiqu'il en soit, les résultats de l'étude ici rapportée montrent clairement que, comme c'est le cas pour les bêta-lactamines, seule une minorité des enfants présumés allergiques aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines est réellement allergique à ces médicaments.

Les études portant sur l'exploration des réactions présumées allergiques aux macrolides ont été essentiellement effectuées chez des adultes et, à l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus

concernant les concentrations non irritantes à utiliser pour les TC à ces antibiotiques. Cavkaytar et al. [43] ont exploré 45 enfants rapportant des réactions bénignes et modérément sévères à la clarithromycine, toutes précoces (2–5 heures après la prise). Le diagnostic d'HS à la clarithromycine a été infirmé chez 25 enfants sur la bonne tolérance du TP effectué en première intention. Chez les 20 autres enfants, ont été effectués des prick-tests (50 mg/mL), puis des IDR (0,0005–0,05 mg/mL) et, enfin, des TPO, quels qu'aient été les résultats des TC. Un diagnostic d'HS à la clarithromycine a été porté chez deux de ces 20 enfants, dont les TC étaient négatifs, sur la positivité du TPO. Neuf enfants ont eu des IDR positives, mais ont parfaitement toléré les TPO. Il se confirme donc que, chez l'enfant comme chez l'adulte, les TC à la clarithromycine ne sont pas fiables, avec des faux-négatifs et de nombreux faux-positifs.

Les collyres associant la polymyxine B et la triméthoprime sont couramment utilisés dans certains pays pour traiter les conjonctivites bactériennes. Les réactions d'HS les plus couramment associées à ces collyres sont des réactions d'HSR (dermites de contact). Henaou et Ghaffari [44] rapportent le cas d'un enfant de 2 ans, qui avait déjà été traité, quelques mois auparavant, par un collyre associant polymyxine B et triméthoprime, et chez lequel est survenue une réaction anaphylactique grave immédiate, dès la première instillation oculaire du même collyre pour une seconde conjonctivite bactérienne. Les symptômes ont régressé en 24 heures, après un traitement d'urgence par l'adrénaline (une injection IM, puis des nébulisations), et par des corticoïdes et antihistaminiques IV. Les prick-tests, effectués 3 mois plus tard avec la polymyxine B et le triméthoprime, ont été négatifs. Les IDR ont été négatives avec le triméthoprime (1/10^e, puis pure), mais positives avec la polymyxine B (concentration pure). Les mêmes IDR ont été négatives chez un sujet témoin, témoignant donc du caractère non irritant des concentrations testées. La polymyxine B et toutes les substances susceptibles d'en contenir (certains vaccins, notamment) ont été contre-indiqués, de même que la colistine, une molécule de structure chimique très proche. Ce cas nous rappelle que, même si cela est rare, des réactions anaphylactiques peuvent être induites par des médicaments topiques.

2.3. Antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Selon l'European Network of Drug Allergy (ENDA), les réactions d'HS aux AINS peuvent être allergiques (spécifiques d'un médicament ou d'une même famille chimique de médicaments, soit immédiates, IgE-médiées, soit non immédiates, médiées par des lymphocytes T) ou non allergiques/non spécifiques (« intolérance » pharmacologique impliquant plusieurs familles chimiques). Parmi ces dernières, on distingue les réactions respiratoires (rhinite, asthme, polyposse nasosinusienne) et les réactions cutanées (urticaire/œdème chroniques/récidivants) exacerbées par les AINS, les réactions cutanées (urticaires/œdèmes/anaphylaxies) induites par les AINS, et les réactions mixtes (« *blended* »), tantôt cutanées, tantôt respiratoires, tantôt cutanées et respiratoires. Pour déterminer si cette classification établie chez les adultes était applicable à

l'enfant, Cousin et al. [45] ont effectué des TP avec les médicaments suspects et, en cas de réaction à ces médicaments, des TP avec d'autres AINS, chez 635 enfants ayant consulté en une vingtaine d'années pour suspicion d'HS aux AINS. Un diagnostic d'HS à un ou plusieurs AINS a ainsi été porté chez 107 enfants (16,9 %), mais 43 de ces derniers (40,2 %) ont échappé aux critères de la classification ENDA, notamment suite aux difficultés d'identification des symptômes et des éventuelles pathologies sous-jacentes, en particulier en ce qui concerne les réactions respiratoires induites par les AINS. Les auteurs proposent donc, pour les enfants, une classification simplifiée avec les réactions d'HS allergique, immédiates ou non immédiates, et les réactions d'HS non allergique, sans tenir compte, en ce qui concerne ces dernières, de la nature des réactions ni des éventuelles pathologies cutanées ou respiratoires sous-jacentes.

Arikoglu et al. [46] ont effectué des TC à lecture immédiate (pricks et IDR), puis des TP (un à 3 jours, selon la chronologie de la réaction initiale) avec divers AINS chez 106 enfants rapportant une réaction à un AINS ($n=57$, 53,8 %) ou plusieurs réactions à plusieurs AINS ($n=49$, 46,2 %). L'âge médian des enfants a été de 6 ans (extrêmes : 1–18 ans). Les AINS les plus fréquemment accusés ont été l'ibuprofène (63,8 %) et le paracétamol (59 %), et les réactions rapportées ont été des urticaires et/ou œdèmes (94,4 %) et des anaphylaxies (13,2 %), les réactions respiratoires isolées ayant été très rares (0,9 %). Enfin, les réactions rapportées ont été immédiates (≤ 1 heure/prise) dans 36,8 % des cas et non immédiates dans 63,2 % des cas. Un diagnostic d'HS aux AINS a été porté chez 31 enfants (29,2 %), sur la positivité des TC dans 4 cas (12,9 %) et sur celle des TP dans 27 cas (87,1 %). Il s'est agi d'une HS allergique chez 11 enfants (35,5 %), dont les 4 enfants chez lesquels les TC avaient été positifs (sensibilité = 36,4 %), et d'une HS non allergique chez les autres enfants (64,5 %), mais 7 enfants n'ont pas pu être classés dans les « cases » de la classification internationale basée sur les mécanismes physiopathologiques et les pathologies cutanées ou respiratoires sous-jacentes. Les principaux facteurs de risque d'HS aux AINS ont été la gravité des réactions (anaphylaxie, $p=0,003$) et leur chronologie immédiate ($p=0,007$), des antécédents de réactions à plusieurs AINS ($p=0,007$), et des antécédents familiaux d'atopie ($p=0,002$).

Ces résultats confirment donc que, comme usuellement en matière d'HS médicamenteuse, le risque d'être atteint d'une authentique HS augmente avec la précocité et/ou la gravité des réactions. Comme chez les adultes, ils confirment la faible sensibilité des TC à lecture immédiate aux AINS. Ils confirment enfin les résultats de l'étude rapportée un peu plus haut, selon lesquels la classification des réactions d'HS aux AINS adoptée chez les adultes n'est pas strictement applicable aux enfants.

Calvo-Campoverde et al. [47] ont revu rétrospectivement les dossiers de 93 enfants ayant consulté dans leur service, entre janvier 2012 et décembre 2013, pour suspicion d'HS aux AINS. Le diagnostic a reposé sur l'histoire clinique des enfants, lorsqu'elle était considérée comme très évocatrice, ou sur les résultats des TP, effectués avec les AINS suspects, lorsque l'histoire clinique était moins évocatrice. À l'exception des enfants chez lesquels avait été retenue la responsabilité de l'aspirine, les enfants ont

également été soumis à un TP avec cet AINS et avec un ou plusieurs autres AINS pour déterminer si leur HS relevait d'une HS allergique ou non allergique, ainsi que pour identifier des AINS alternatifs susceptibles d'être tolérés. Un diagnostic d'HS aux AINS a été porté chez 26 enfants (28 %), sur une histoire clinique évocatrice dans 19 cas (67,8 %) et sur les résultats des TP dans les 7 cas restants (32,2 %). Il s'est agi d'une HS allergique (sélective d'un AINS ou de plusieurs AINS appartenant à la même famille chimique) dans 50 % des cas et d'une HS non allergique dans les 50 autres pour cent des cas. Si tous les enfants atteints d'une HS non allergique ont réagi à l'ibuprofène, seul un de ces enfants (7,7 %) a réagi au paracétamol, un au métamizole (dipyrone/noramidopyrine), et deux (15,4 %) au meloxicam (Mobic®). Les réactions les plus fréquemment observées lors des TP ont été des angio-œdèmes et des anaphylaxies, toutes modérément graves et aisément contrôlées. Ces résultats montrent donc que près du tiers des enfants rapportant des réactions de type allergique aux AINS est réellement atteint d'une HS à ces médicaments et suggèrent fortement que, chez les enfants, les réactions d'HS allergique aux AINS seraient plus fréquentes que chez les adultes. Ils montrent aussi que la majorité des enfants atteints d'une HS non allergique aux AINS tolère le paracétamol et les AINS faiblement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1). Ils sont tout à fait conformes à ceux que nous avons obtenus chez près de 250 enfants explorés pour suspicion d'HS aux AINS dans le courant de ces dernières années (article in prep).

Alves et al. [48] ont analysé de façon rétrospective les dossiers de 119 enfants d'un âge médian de 9 ans (extrêmes : 5–14 ans) rapportant une ou plusieurs réactions de type allergique à un ou plusieurs AINS. Les médicaments les plus souvent accusés ont été l'ibuprofène (79 %) et le paracétamol (16,8 %), et les réactions les plus fréquemment rapportées ont été des urticaires et/ou œdèmes (70,6 %), des EMP (22,7 %), des anaphylaxies (15,1 %), loin devant les manifestations respiratoires isolées (10,1 %) et gastro-intestinales (4,2 %). La majorité des réactions a été aiguë (≤ 24 heures, 85,7 %). Sur la base de l'histoire clinique et des résultats des TP effectués avec les AINS suspects ou avec des AINS alternatifs, lorsque l'histoire clinique était très évocatrice ou lorsque le TP effectué avec l'AINS suspect était positif, un diagnostic d'HS aux AINS a été porté chez 9 enfants seulement (7,6 %), a été réfuté chez 93 enfants (78,2 %), et est resté douteux chez 17 enfants (14,3 %), mais les raisons de ce doute ne sont pas indiquées par les auteurs. Les facteurs de risque d'HS aux AINS ont été un âge plus élevé ($m=9,4$ vs 5,5 ans, $p=0,008$), la gravité des réactions initiales (anaphylaxies notamment, $p=0,029$), et une rhinite et/ou un asthme préexistant. Une atopie personnelle et le nombre de réactions aux AINS rapportées avant le bilan n'ont pas été des facteurs de risque déterminants. Les facteurs de risque d'HS aux AINS identifiés sont donc sensiblement les mêmes que ceux rapportés dans d'autres études. En revanche, curieusement, le pourcentage d'enfants chez lesquels a été diagnostiquée une HS aux AINS est nettement plus faible que dans la majorité des autres études, et on regrette de ne pas connaître ni pouvoir reconstituer le pourcentage d'enfants atteints d'une HS allergique et celui des enfants atteints d'une HS non allergique.

Dans une autre étude dont, malheureusement, seul le résumé a pu être consulté, Topal et al. [49] ont exploré 64 enfants rapportant des réactions immédiates ou très précoces (\leq quelques heures) aux AINS. Des prick-tests et IDR à lecture immédiate (médicaments explorés non précisés) ont été effectués chez 35 enfants, et ont été positifs chez deux d'entre eux (5,5 %). Des TPO ont été effectués chez 62 enfants dont les TC étaient négatifs ou n'avaient pas été effectués, faute de forme injectable et stérile du médicament suspect, dont 16 (25,8 %) ont présenté une réaction. Au total, donc, un diagnostic d'HS aux AINS a été porté chez 31 enfants (48,4 %), chez lesquels ont été effectués des TPO avec des AINS alternatifs, peu/non inhibiteurs de la COX-1 (paracétamol, nimésulide et tolmétine). Seuls deux des enfants (6,5 %) ont réagi à de fortes doses de paracétamol, mais tous les enfants ont toléré les faibles doses de paracétamol, le nimésulide et la tolmétine. Enfin, les principaux facteurs de risque d'HS aux AINS ont été des antécédents de réactions à plusieurs AINS de familles chimiques différentes (OR = 26,6) et la chronologie immédiate (\leq 1 heure) des réactions (OR = 26,4). Bien qu'il ne soit pas possible de déterminer, au vu des seules données présentées dans le résumé, les pourcentages d'enfants atteints d'HS allergique et d'HS non allergique, ces résultats concordent avec ceux de la majorité des autres études, qui avaient montré qu'une importante proportion des enfants consultant pour suspicion d'HS aux AINS est bien atteinte d'une HS à ces médicaments et que, chez ces enfants, les AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 sont le plus souvent bien tolérés.

2.4. Vaccins

Les réactions aux vaccins les plus fréquentes sont les réactions locales. Pour autant, la fréquence des réactions locales attribuées, chez l'enfant, à l'hydroxyde d'aluminium des vaccins (nodules persistants et certaines réactions inflammatoires au site d'injection) paraît faible (\leq 1 % des injections) et les résultats des études portant sur la physiopathologie de ces réactions sont contradictoires, certaines études concluant à des réactions non spécifiques à corps étranger et d'autres à une HSR aux sels d'aluminium dans au moins 75 % des cas.

En une dizaine d'années, 47 enfants ont consulté dans le service de dermato-allergologie d'Odense (Danemark) pour des réactions locales persistantes faisant suite à des injections de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium, dont des nodules dans 32 cas (68 %), soit isolés, soit associés à d'autres manifestations (prurit, hyperpigmentation et/ou hypertrichose résiduelles, etc.) [50]. Trente-neuf des 42 patch-tests effectués (92 %) ont été positifs. Dans la quasi-totalité des cas, des applications locales de dermocorticoïdes puissants ont permis une régression lente des lésions, mais deux nodules particulièrement gênants ont dû faire l'objet d'une exérèse chirurgicale. Enfin, un interrogatoire des familles, effectué a posteriori, a montré que, malgré les avis médicaux qu'elles avaient reçus, 30 % des familles avaient décidé de reporter, voire même de refuser, les injections de rappel des vaccins adsorbés sur hydroxyde d'aluminium, y compris par voie IM profonde. Si cette étude ne permet pas de déterminer la prévalence des réactions locales induites, chez l'enfant, par

l'hydroxyde d'aluminium des vaccins, elle confirme les résultats d'études antérieures qui avaient montré que ces réactions étaient fréquemment associées à une HSR aux sels d'aluminium et que les traitements locaux par les dermocorticoïdes étaient généralement efficaces. Les résultats présentés illustrent aussi les difficultés de communication entre les médecins et les patients, et notamment les parents d'enfants atteints de réactions indésirables, même lorsque ces réactions ne présentent aucun caractère de gravité.

Toujours en ce qui concerne les réactions locales induites par l'hydroxyde d'aluminium des vaccins, Lauren et al. [51] rapportent le cas d'un enfant de 7 ans ayant présenté des nodules sous-cutanés récidivants suite aux injections de rappel de Prevenar-13[®], Act-Hib[®] et Infanrix-5[®], puis un abcès stérile quelques jours après les injections suivantes de Prevenar-13[®] et Pedvax-Hib[®]. Une échographie des nodules a révélé de petites masses échogènes épidermiques et sous-cutanées. L'aluminium étant le seul constituant commun à tous ces vaccins, des patch-tests ont été effectués avec des chambres de Fynn vides, induisant des lésions érythémateuses infiltrées associées à des papules, aux 48^e et 96^e heures, témoignant donc d'une HSR à l'aluminium. Une injection de rappel de vaccin antipoliomyélitique par un vaccin dépourvu d'hydroxyde d'aluminium a été parfaitement tolérée, de même que les injections IM profondes (deltoïde) de vaccins divers contenant de l'hydroxyde d'aluminium, mais une injection de rappel de Pedvax-Hib[®], probablement trop superficielle, a induit la formation d'un nouveau nodule, ainsi que la résurgence d'anciens nodules. Ce cas nous rappelle donc que, même si elles sont relativement rares, les réactions d'HSR aux sels d'aluminium des vaccins pédiatriques n'en existent pas moins. La prévention des récurrences repose sur l'éviction des vaccins contenant des sels d'aluminium lorsque ces vaccins ne sont pas jugés nécessaires/indispensables, sur le choix de vaccins ne contenant pas d'hydroxyde d'aluminium, lorsque cela est possible et enfin, lorsque ces vaccins n'existent pas, sur des injections de vaccins par voie IM profonde.

Les réactions anaphylactiques aux vaccins sont considérées comme étant très rares, mais leur prévalence et leur incidence globales, ainsi que vaccin par vaccin, sont bien mal connues. McNeil et al. [52] ont analysé les données informatisées du Vaccine Safety Datalink (VSD), regroupant toutes les données des Centers for Disease Control (CDC) et de divers systèmes de santé américains, pour identifier et analyser les cas d'anaphylaxie vaccinale indexés en 3 ans (2009–2011). Pour plus de 25 millions de doses de vaccins injectées pendant cette période, 33 cas d'anaphylaxie vaccinale ont été recensés, ce qui correspond à un taux de 1,31 par million de doses. Il n'a pas toujours été possible d'identifier le vaccin en cause puisque 45 % des patients avaient reçu plusieurs injections de vaccins de façon simultanée, mais les vaccins en cause ont principalement été les vaccins associés diphtérie-tétanos-coqueluche (DTaCoq) et les vaccins grippaux inactivés. Dans environ les deux tiers des cas, les réactions ont été immédiates ou très précoces (\leq quelques heures après l'injection). Le taux d'anaphylaxie vaccinale n'a pas varié significativement avec l'âge et le sexe des individus, mais 85 % des patients avaient des antécédents personnels d'atopie. Les

résultats de cette très large enquête confirment la rareté des réactions anaphylactiques aux injections de vaccins. Néanmoins, compte tenu de l'existence de telles réactions, il convient que les médecins et personnels paramédicaux effectuant des injections de vaccins disposent des connaissances et des moyens thérapeutiques permettant une prise en charge en urgence des anaphylaxies susceptibles d'être induites par les vaccins.

Les réactions anaphylactiques aux vaccins grippaux sont devenues très rares depuis que ces vaccins ne contiennent que des quantités très faibles d'ovalbumine et peuvent donc être tolérées par la (quasi-) totalité des patients allergiques à l'œuf. Pour mémoire, le consensus actuel indique que les vaccins anti-grippaux peuvent (et doivent, si nécessaire) être injectés à dose complète aux patients allergiques à l'œuf sans *testing* cutané à visée prédictive préalable. Par principe de précaution, la seule exception à cette règle concerne les patients, enfants notamment, atteints d'une allergie grave à l'œuf (anaphylaxies), chez lesquels l'injection à dose complète de vaccin doit être suivie d'une surveillance de 30–60 minutes dans un environnement disposant des moyens de réanimation.

Nagao et al. [53] ont dosé les IgE spécifiques de divers vaccins grippaux et des hémagglutinines purifiées de ces vaccins, ainsi que des excipients vaccinaux (formaldéhyde, phénoxyéthanol, thimerosal), dans le sérum de 19 enfants japonais qui avaient présenté des réactions anaphylactiques immédiates après des injections de vaccins grippaux. Ont également été effectués des TAB avec ces vaccins. Les résultats de ces tests ont été comparés à ceux observés chez 25 enfants témoins, dont 10 enfants allergiques à l'œuf et qui avaient parfaitement toléré les injections de vaccin. Des concentrations faibles d'IgE spécifiques des vaccins et des hémagglutinines virales ont été détectées dans le sérum des enfants témoins, mais ces concentrations ont été très significativement plus élevées dans le sérum des enfants qui avaient présenté des réactions anaphylactiques ($p = 0,01–0,0001$ selon les substances). Les TAB ont été négatifs chez tous les enfants témoins et franchement positifs chez la majorité des autres enfants ($p = 0,01–0,001$), cette positivité ayant été très légèrement potentialisée par le phénoxyéthanol, mais n'ayant pas été influencée par les autres excipients. Ces résultats, qui s'ajoutent à une douzaine de cas rapportés, mais non explorés, montrent donc que les réactions d'HSI, parfois graves, aux vaccins grippaux existent bien et qu'elles sont dues à des IgE spécifiques des hémagglutinines de surface des virus grippaux.

Quelques cas d'anaphylaxie aux polysides pneumococciques, faisant suite à des injections de Pneumo-23[®] et/ou de Prevenar[®], ont été rapportés et explorés. Aroabarren et al. [54] rapportent le cas d'un enfant de 12 mois, en bonne santé et qui avait préalablement toléré les injections des divers vaccins obligatoires (diphtérie-tétanos-polio-coqueluche, etc.), ayant présenté une réaction anaphylactique immédiate après l'injection simultanée de la 3^e dose de vaccin méningococcique C conjugué (Neisvac[®]), la 4^e dose du vaccin pneumococcique 13-valent conjugué (Prevenar-13[®]) et la 1^e dose de MMR. Les prick-tests effectués avec ces 3 vaccins ont été négatifs, mais les IDR (au 1/100^e) ont été franchement positives avec le Prevenar-13[®] (adsorbé sur un variant non toxique de la toxine diphtérique),

ainsi qu'avec deux vaccins contenant de l'anatoxine diphtérique (Infanrix[®] et Boostrix[®]). Enfin, les TAB ont été positifs avec ces derniers vaccins et le Prevenar-13[®], et négatifs avec le Pneumo-23[®], un vaccin pneumococcique non conjugué. La substance responsable de la réaction anaphylactique a donc été le CMR(197), un variant de la toxine diphtérique présentant une allergénicité croisée avec l'anatoxine diphtérique, et des conseils de précaution ont été fournis aux parents en ce qui concerne les injections de vaccins contenant de l'anatoxine diphtérique, ainsi que les éventuelles injections de vaccins conjugués à cette anatoxine (certains vaccins méningococciques notamment).

Pour être efficaces, les vaccinations doivent être effectuées selon les protocoles recommandés, même si ces derniers peuvent varier d'une région du monde à une autre et, au sein d'une même région, d'un pays à un autre. Toutefois, comme indiqué un peu plus haut, les patients ayant présenté des réactions adverses lors d'injections antérieures sont bien souvent réticents à faire effectuer les injections de rappel des vaccins en cause et même, parfois, à faire effectuer les injections des autres vaccins, par crainte de présenter de nouvelles réactions, éventuellement plus graves que les réactions initiales. Quel est donc le risque de récurrence chez les patients ayant présenté une réaction indésirable à une injection de vaccin ?

Pour répondre à cette question, Zafak et al. [55] ont effectué une revue générale de la littérature médicocientifique. Sur près de 4000 articles identifiés, 29 ont répondu aux critères de sélection, dont 14 études prospectives et 18 études exclusivement pédiatriques. Les réactions locales (érythème et/ou œdème douloureux notamment) ont récidivé relativement fréquemment, notamment lors des injections de rappel des vaccins DTCoq (56 %), le risque de récurrence augmentant avec l'importance de la réaction initiale. Mais la fréquence des récurrences a été plus faible lorsque les injections de rappel ont été effectuées avec le vaccin « allégé » en anatoxine diphtérique. En ce qui concerne les réactions susceptibles d'évoquer une réaction allergique plus ou moins généralisée bénigne à modérément sévère, le risque de récurrence moyen a été estimé à 30/594 (5 %), et les réactions rapportées aux injections de rappel, effectuées à dose complète ($n = 148$) ou selon un protocole d'accoutumance ($n = 59$), ou bien dans des conditions non précisées ($n = 389$), ont toutes été bénignes. En ce qui concerne les réactions (potentiellement) graves, aucun des 133 enfants qui avaient présenté des réactions qualifiées d'anaphylactiques, dont un seul ayant des TC à lecture immédiate positifs, et dont 95 (71 %) avaient été revaccinés à dose complète et 38 (29 %) selon un protocole d'accoutumance, n'a réagi aux injections de rappel. Quant aux réactions n'évoquant pas une réaction d'HS vaccinale, le risque de récurrence a été de 1 % en ce qui concerne les hypotonies après les injections de rappel de DTCoq, a varié entre 18 et 84 % en ce qui concerne la fièvre induite par ces mêmes vaccins, a été nul (0 %) en ce qui concerne les crises convulsives associées aux injections de rappel de vaccins divers, et a été de 25 % en ce qui concerne les pleurs post-vaccinaux.

Globalement, les résultats de cette revue systématique indiquent que, compte tenu du nombre très important de doses

de vaccins administrées aux enfants, les récurrences des réactions rapportées aux injections de rappel sont relativement rares, à l'exception des réactions locales, toujours bénignes à modérément sévères. Il est vrai, toutefois, que, dans un certain nombre d'études analysées, de nombreux enfants rapportant des réactions généralisées (potentiellement) graves n'ont pas reçu leurs injections de rappel, ce qui pourrait fausser les résultats. Pour autant, les enfants ayant rapporté des réactions anaphylactiques post-vaccinales et ayant reçu leurs injections de rappel en milieu sécurisé, dans près du tiers des cas seulement selon une méthode d'accoutumance, ont parfaitement toléré ces injections. Ce faisant, on peut douter du diagnostic d'anaphylaxie car, dans notre expérience, les enfants rapportant des réactions anaphylactiques aux vaccins et chez lesquels le bilan allergologique avait confirmé l'existence d'une sensibilisation aux (constituants des) vaccins, n'ont toléré leurs injections de rappel que lorsque ces dernières ont été effectuées selon une méthode d'accoutumance, sous stricte surveillance, en milieu hospitalier. Si les résultats de cette revue sont plutôt rassurants, ils ne doivent pas faire oublier que les injections de rappel des vaccins doivent être effectuées dans de bonnes conditions, après un bilan allergologique adapté et un calcul soigneux du rapport bénéfice/risque, chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques post-vaccinales.

Enfin, quelques rares études, basées sur des cas cliniques isolés ou quelques patients, ont suggéré que, au même titre que les piqûres d'hyménoptères, certains aliments, médicaments et facteurs physiques, les vaccinations pourraient induire des réactions anaphylactiques plus ou moins graves chez les patients, adultes et enfants, atteints de mastocytose. Toutefois, il n'existe actuellement aucune étude portant spécifiquement sur la prévalence et la gravité des réactions anaphylactiques post-vaccinales chez les enfants atteints de mastocytose. Parente et al. [56] ont suivi 92 enfants italiens atteints de mastocytose cutanée simple (urticaire pigmentaire, $n = 44$, 68 %), de mastocytome cutané ($n = 21$, 29 %) ou de mastocytose cutanée diffuse ($n = 2$, 3 %), et évalué la fréquence et la gravité des réactions immédiates (≤ 1 heure) et accélérées (≤ 48 – 72 heures) induites par les injections de vaccins ($n = 634$ doses) chez ces enfants. Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 32 enfants témoins, non atteints de mastocytose, ayant reçu 282 doses de vaccins. Aucune réaction n'a été observée chez les enfants témoins et seuls 4 enfants atteints de mastocytose (5,5 %) ont présenté des réactions bénignes à modérément sévères lors de la première injection du vaccin hexavalent (DTCP-HBV-Hi). La réaction la plus grave, associant des lésions cutanées bulleuses et un bronchospasme, est survenue chez l'un des deux enfants atteints de mastocytose cutanée diffuse et dont la concentration basale de tryptase était très élevée (49,3 mcg/L). Ces enfants ont toléré toutes les autres injections de vaccins, effectuées sous surveillance et sous couverture antihistaminique, en milieu hospitalier. Ces résultats montrent donc que, même si elle est relativement faible, la prévalence des réactions anaphylactiques vaccinales est nettement supérieure chez les enfants atteints de mastocytose que dans la population pédiatrique générale (0,6 % vs 2,3 pour 1 million de doses, en Italie). Bien que le nombre d'enfants ayant réagi soit faible, ils suggèrent aussi que le risque anaphylactique

est particulièrement augmenté chez les enfants atteints de mastocytose cutanée diffuse. Les auteurs suggèrent donc que les premières injections de vaccins devraient être effectuées sous surveillance, en milieu (de type) hospitalier, chez les enfants atteints de mastocytose, et notamment de mastocytose cutanée diffuse, et que, chez les enfants ayant réagi à ces injections, les injections suivantes devraient être effectuées sous couverture antihistaminique.

2.5. Divers

Le nombre des réactions d'HS, immédiate notamment, rapportées à la chlorhexidine augmente d'année en année, parallèlement à l'augmentation de l'utilisation de cet antiseptique, mais les cas d'anaphylaxie rapportés chez l'enfant sont rares. Cogné et al. [57] rapportent le cas d'un enfant ayant présenté trois réactions locales (érythème prurigineux et œdème) lors d'applications de chlorhexidine pour des désinfections de petites plaies, puis une réaction généralisée immédiate, associant un érythème prurigineux diffus et un œdème des mains-poignets et pieds-chevilles, après une application de chlorhexidine sur une importante plaie de la hanche. La concentration sérique de tryptase, dosée aux urgences hospitalières, a été élevée (24,5 g/L vs 3,5 g/L à l'état basal). Le prick-test, effectué avec une solution de chlorhexidine à 0,2 % (2 mg/mL) a été franchement positif, de même que le dosage des IgE sériques spécifiques de la chlorhexidine (54,3 KUA/L). Malgré les informations fournies à l'école, une récurrence a été observée quelques mois plus tard, suite à une nouvelle application de chlorhexidine sur une plaie du genou. Lasa et al. [58] rapportent deux autres cas chez deux enfants chez lesquels une HSI à la chlorhexidine a été diagnostiquée suite à deux chocs anaphylactiques survenus en péroratoire chez l'un et application de chlorhexidine sur une large plaie cutanée chez le second. Les concentrations sériques de tryptase, dosées peu après la réaction ont été supérieures à 13 mcg/L (vs 1 et 4,5 mcg/L à l'état basal), et les prick-tests, les dosages des IgE sériques spécifiques et les TAB-chlorhexidine ont été franchement positifs chez les deux enfants.

Les résultats de ces deux articles confirment que la chlorhexidine peut induire des réactions allergiques immédiates graves, non seulement chez les adultes, mais aussi chez les enfants, et que ces réactions peuvent tout aussi bien survenir lors d'applications muqueuses (lavages vésicaux ou vaginaux, comme rapporté initialement) que lors de simples applications sur la peau lésée. Si le diagnostic est simple à faire sur la concordance entre l'histoire clinique et les résultats des prick-tests, des dosages des IgE sériques spécifiques et, éventuellement, des TAB, la prévention des récurrences reste difficile, d'une part parce que la population générale, les médecins et personnels paramédicaux et scolaires sont mal informés et souvent peu crédules quant à la réalité de l'HSI à la chlorhexidine, et, d'autre part, parce que cet antiseptique peut se retrouver, de façon plus ou moins occulte, dans de nombreux produits d'usage courant (antiseptiques, bien entendu, mais aussi cosmétiques et certains médicaments).

Les réactions allergiques aux anesthésiques locaux (AL) sont excessivement rares, à l'exception des dermites de contact, et

sont essentiellement rapportées chez des adultes. Karagol et al. [59] rapportent le cas d'un enfant ayant présenté deux réactions immédiates modérément sévères (urticaires généralisées) suite à des injections intragivales d'articaïne et de mépivacaïne pour des extractions dentaires. Les TC à lecture immédiate au latex et à ces deux AL du groupe des amides (pricks purs, puis IDR au 1/100^e) ont été négatifs, de même que les dosages des IgE sériques spécifiques du latex, mais les injections SC de 1 mL d'articaïne et de mépivacaïne ont induit des récurrences des symptômes, aisément contrôlées par des antihistaminiques po. Les TC, effectués secondairement avec la prilocaïne, ont été négatifs et l'injection SC de cet AL a été bien tolérée. Enfin, l'extraction dentaire, qui avait été reportée, a parfaitement été tolérée sous anesthésie locale par la prilocaïne. Ce cas illustre donc la notion selon laquelle, même si elles sont rares, les réactions d'HSI aux AL n'existent pas moins, non seulement chez les adultes mais aussi chez les enfants. Il illustre aussi le fait que, comme toujours en matière d'HS médicamenteuse, il est important de rechercher et d'analyser les possibles réactivités croisées (ici articaïne et mépivacaïne) et les possibles tolérances (prilocaïne) au sein d'une même famille chimique de médicaments et substances biologiques.

Le midazolam est une benzodiazépine d'action rapide utilisée comme sédatif lors des interventions chirurgicales de courte durée et dans le traitement des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant. Bernardini et al. [60] rapportent le cas d'un enfant de 7 ans, asthmatique allergique connu, ayant présenté une crise d'asthme grave dans les minutes suivant l'administration de midazolam po, en vue d'une amygdalotomie. Les symptômes ont régressé en une heure environ, sous oxygénothérapie, corticoïdes oraux et nébulisations de bêta-2-agonistes d'action rapide. L'interrogatoire a révélé que l'enfant n'avait jamais reçu de benzodiazépines. Le bilan allergologique, effectué 2 mois plus tard, a été négatif pour le latex, mais positif pour le midazolam, avec une IDR franchement positive (5/10 mm) à la concentration de 0,5 mg/mL, ainsi qu'un dosage radio-immunologique des IgE sériques spécifiques. Un an plus tard, l'IDR restait légèrement positive (3/7 mm), ainsi que le dosage des IgE spécifiques. Les réactions de type allergique aux benzodiazépines sont rares et ont en majorité été attribuées aux solvants des benzodiazépines injectables (Cremophor EL, puis polyéthylène glycol après la suppression du Cremophor). Il s'agit là du premier cas d'HSI exploré et prouvé au midazolam chez l'enfant, qui s'ajoute à un cas antérieur rapporté chez un adulte. Il aurait été intéressant de rechercher une réactivité croisée avec d'autres benzodiazépines comme, par exemple, le diazépam. Quoiqu'il en soit, le cas ici rapporté indique que, bien que rares, les allergies immédiates aux benzodiazépines n'existent pas moins, y compris chez l'enfant. Il nous rappelle aussi que les bilans d'HSI aux médicaments et substances biologiques doivent être effectués relativement rapidement après les réactions (présuées) allergiques, au risque d'une diminution progressive, voire d'une négativation, de la réactivité cutanée et biologique. Ce cas, chez un enfant qui n'avait jamais été exposé aux benzodiazépines, pose aussi le problème de l'origine de la sensibilisation (allergénicité croisée avec d'autres médicaments

ou avec des substances naturelles présentes, par exemple, dans l'alimentation ?).

On estime que la fréquence des réactions d'HS aux médicaments antiépileptiques est comprise entre 1/1000 et 1/10 000, le phénobarbital étant le plus fréquemment en cause, notamment chez l'enfant ($\leq 2/100$). Si la prédisposition aux SSJ/TEN induits par la carbamazépine est bien établie pour le gène d'histocompatibilité *HLA-B*15:02* chez les patients chinois et thaïs, peu d'études ont porté sur les possibles relations entre les gènes *HLA* et les toxidermies (potentiellement) sévères induites par le phénobarbital. Manuyakorn et al. [61] ont donc effectué des génotypages *HLA* chez 47 enfants thaïs ayant présenté des EMP ($n=20$), des DRESS ($n=23$) ou des SSJ/NET ($n=4$) lors de traitements par le phénobarbital, et comparé les résultats à ceux obtenus chez 54 enfants témoins de même âge, qui toléraient ou avaient parfaitement toléré des traitements prolongés par cet antiépileptique. Les génotypes *HLA-A*01:01* et *HLA-B*13:01* ont été significativement plus fréquents chez les enfants atteints de SSJ/TEN et de DRESS que chez les enfants témoins (respectivement 18,5 % vs 1,85 %, $p=0,01$, OR = 11,66 pour *HLA-A*01:01*, et 37,04 % vs 11,11 %, $p=0,009$, OR = 4,60 pour *HLA-B*13:01*). Seul le génotype *HLA-A*01:01* a été plus fréquent chez les enfants atteints d'EMP que chez les enfants témoins (20 % vs 1,85 %, $p=0,017$, OR = 12,69). Ces résultats, qui confirment que certains gènes du complexe majeur d'histocompatibilité prédisposent à la survenue de certaines toxidermies induites par certains médicaments dans certains groupes ethniques, sont à rapprocher de ceux d'autres études qui avaient montré l'existence d'une association entre le gène *HLA-A*13:01* et le SSJ/NET induit, chez les chinois Han, par la phénytoïne, un autre antiépileptique.

La majorité des cas d'HS rapportés au méthotrexate, un médicament anticancéreux et immunosuppresseur, sont des cas isolés allant de simples urticaires/œdèmes à des réactions anaphylactiques graves. Dilley et al. [62] ont revu rétrospectivement les dossiers des enfants qui avaient consulté dans leur service pour suspicion d'allergie immédiate au méthotrexate. Sept cas ont été explorés en une douzaine d'années, dont 4 ont fait l'objet de TC (prick-tests à 10 mg/mL, puis IDR de 0,1 à 10 mg/mL). Les TC n'ont été positifs que chez un de ces enfants (25 %). Tous les enfants ont bénéficié d'une désensibilisation/induction de tolérance sous prémédication par des antihistaminiques et des corticoïdes. Seul un enfant a présenté une réaction modérément grave, mais a parfaitement toléré un second protocole de désensibilisation plus progressif. Si ces résultats ne permettent pas de déterminer la nature (allergique ou non allergique) des réactions rapportées, non plus que la valeur diagnostique des TC à lecture immédiate, ils indiquent qu'il est tout à fait possible de désensibiliser sans grands risques les enfants rapportant des réactions immédiates ou très précoces, plus ou moins graves, au méthotrexate.

Les résultats d'une étude récente ont montré que 0,8 à 85,5 % des enfants avaient reçu ou recevaient des traitements de phytothérapie, avec de grandes variations d'une région du monde à une autre. D'autres études ont révélé que ces traitements pouvaient avoir des effets indésirables, parmi lesquels des

réactions allergiques ou évoquant une possible allergie, mais il n'existe aucune étude permettant de déterminer la prévalence ou l'incidence de ces réactions, leur nature et leur gravité, non plus que les substances les plus fréquemment en cause chez l'enfant. Meincke et al. [63] ont analysé les données de la base informatisée VigiBase® de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), recensant les effets médicamenteux adverses rapportés dans le monde entier. Entre 1968 et 2014, 26 909 effets secondaires attribués à des phytothérapies ont été recensés chez des enfants de 42 pays différents, dont 107 réactions possiblement ou probablement allergiques (soit 0,05 % de l'ensemble des effets indésirables enregistrés dans VigiBase®), survenues dans les 24 premières heures suivant le début du traitement. Les principales réactions rapportées ont été des éruptions généralisées, érythémateuses ou non (37,4 %), des urticaires et/ou œdèmes (10,3 %), des réactions « allergiques » (8,4 %) et des anaphylaxies (6,5 %). Les principales phytothérapies accusées ont été les « mélanges de plantes » (51,4 %), le lierre commun (*hereda helix*, 15 %) et l'échiancée/rudbeckie pourpre (*echinacea purpurea*, 5,6 %). Enfin, les principaux pays pourvoyeurs de déclarations ont été l'Allemagne (29,1 %), la Thaïlande (21,5 %) et l'Australie (11,4 %). S'il est clair que les données des bases de pharmacovigilance doivent être examinées avec précaution (sous-déclarations et sur-déclarations, problèmes de codage des réactions rapportées, etc.), et si bon nombre de réactions présumées allergiques n'ont pas fait la preuve qu'elles étaient réellement dues à une HS allergique ou non allergique, il n'en reste pas moins que les résultats de cette étude attirent notre attention sur les risques allergiques possibles des traitements des enfants par la phytothérapie, notamment en ce qui concerne les mélanges, souvent mal déterminés, de plantes.

Enfin, la fréquence, la nature et la gravité des réactions adverses à la DS chez l'enfant sont très mal connues. Cent douze médecins français, espagnols et allemands, en majorité allergologues, ont accepté de participer à une étude prospective ayant inclus 1563 enfants et adolescents désensibilisés pour rhinite et/ou asthme allergiques aux pollens, acariens ou phanères animales, soit par voie SC (71,4 %), soit par voie sublinguale (28,6 %), sous forme de gouttes dans les trois quarts des cas et de comprimés dans 25 % des cas [64]. Le nombre de doses administrées a été de 19 669 pour la voie injectable et de 131 550 pour la voie sublinguale. Sur une durée moyenne de suivi de $12,9 \pm 3,3$ mois, 24 enfants (1,5 %) ont rapporté 29 réactions systémiques, dont 3 réactions anaphylactiques (10,3 %) nécessitant des injections d'adrénaline. Les facteurs de risque de réaction systémique ont été les polysensibilisations polliniques (OR = 3,8, $p = 0,001$) et les DS avec des extraits de pollens (OR = 2,5, $p = 0,03$), la DS par voie injectable effectuée avec des extraits naturels (OR = 8,41, $p = 0,001$ par rapport aux allergènes) et, dans une certaine mesure, la période ascensionnelle initiale.

Il apparaît ainsi que, chez l'enfant, les réactions systémiques induites par la DS sont très rares et le plus souvent bénignes à modérément graves. Il se confirme aussi que les polysensibilisations et désensibilisations polliniques et que la DS par voie injectable représentent des facteurs de risque non négligeables.

3. Venins et salives d'insectes

3.1. Hyménoptères

Aucune étude n'a cherché à comparer les caractéristiques cliniques et immuno-allergologiques des enfants et adultes allergiques aux venins d'hyménoptères. Dans une étude rétrospective ayant inclus 91 enfants et 121 adultes, ayant tous présenté des réactions allergiques des grades 3 ou 4 aux venins de guêpe et/ou d'abeille, Cichocka-Jarosz et al. [65] montrent que, en Pologne :

- les adultes sont surtout allergiques au venin de guêpe (63 %), tandis que les enfants sont surtout allergiques au venin d'abeille (55 %), peut-être parce que 31 % des enfants étaient très fortement exposés aux piqûres d'abeilles (familles d'apiculteurs ou vie à proximité de ruches), tandis que seuls 22 % des adultes étaient ainsi exposés ;
- comme cela avait déjà bien établi, la gravité des réactions augmente avec l'âge des patients, les réactions anaphylactiques de grade 4 étant rapportées pour 44 % des enfants de moins de 10 ans contre 68 % des adultes ;
- l'importance des sensibilisations, appréciée sur la réactivité cutanée aux IDR effectuées avec les venins d'hyménoptères, est plus faible chez les enfants que chez les adultes ($m = 0,1$ vs $0,0001$ mcg/ml, $p < 0,001$, en ce qui concerne le venin d'abeille, et $m = 0,001$ vs $0,1$ mcg/ml, $p < 0,001$, en ce qui concerne le venin de guêpe) ;
- si les concentrations des IgE sériques spécifiques sont sensiblement identiques chez les enfants et les adultes allergiques au venin de guêpe (0,52–13,90 vs 0,89–13,38 KU/L, $p = \text{NS}$), elles sont considérablement plus élevées chez les enfants que chez les adultes allergiques au venin d'abeille (7,77–101 vs 0,74–7,71 KU/L, $p < 0,01$), sans pour autant qu'il existe de corrélation entre les concentrations des IgE spécifiques et la gravité des réactions ;
- mis à part chez quelques patients adultes atteints de mastocytose, les concentrations basales médianes de tryptase ont été inférieures à 11,4 ng/mL, tant chez les enfants que chez les adultes (3,10 vs 3,80 ng/mL, respectivement, $p < 0,001$), sans que, par ailleurs, ait été mise en évidence une relation entre les concentrations de tryptase et la gravité des réactions.

Si les résultats de cette étude sont peut-être limités par la sous-représentation des adultes qui, classiquement, sont quatre fois plus nombreux que les enfants à rapporter des réactions justifiant un bilan allergologique, ils suggèrent que, chez les enfants, ces bilans pourraient être simplifiés en débutant les IDR à la concentration de 0,1 g/mL, même si ces IDR ont été positives aux concentrations de 0,001 et 0,0001 g/mL chez quelques rares enfants. Je ne suis pas certain que cette proposition sera suivie par les allergologues pédiatres effectuant des bilans aux venins d'hyménoptères, ne serait-ce que parce qu'elle limite les possibilités de suivi des enfants désensibilisés (surveillance de la réduction de la sensibilisation cutanée).

Selon la notion classique, basée sur des données limitées, le risque de récurrence diminue avec le temps chez les enfants

allergiques aux venins d'hyménoptères, notamment lorsque ces enfants ont présenté des réactions modérément graves pour lesquelles l'indication de la DS peut être discutée. Lange et al. [66] ont suivi pendant 4 à 7 ans (durée médiane : 6 ans) 130 enfants (sur 219 initialement recrutés) qui avaient consulté pour des réactions plus ou moins graves aux piqûres de guêpes, mais qui n'avaient bénéficié d'aucune DS, soit parce que les réactions rapportées étaient peu sévères ($n = 89$, 68 %), soit parce que, à l'époque du diagnostic, il existait une contre-indication à la DS (maladie auto-immune, cancer, maladie de système grave), soit, enfin, parce que les parents avaient refusé la DS malgré la gravité de la réaction initiale. Quarante-quatre enfants (34,8 %), majoritairement des garçons (77 %), ont été repiqués à 62 reprises, dont seuls 8 (18 %) ont présenté des réactions systémiques, presque toutes moins graves que les réactions initiales. Le risque de récurrence a augmenté avec la gravité de la réaction initiale, et aucun des enfants qui rapportaient des réactions locales et/ou chez lesquels le bilan initial (TC et dosage des IgE sériques spécifiques) avait été négatif n'a rapporté une réaction systémique lors d'une repiquure accidentelle. Ces résultats, obtenus chez de nombreux enfants suivis pendant de nombreuses années, tendent donc à confirmer, au moins en ce qui concerne l'allergie au venin de guêpe, que l'allergie aux venins d'hyménoptères tend à guérir spontanément chez l'enfant.

La DS représente le seul traitement préventif efficace chez les patients rapportant des réactions systémiques graves aux venins d'hyménoptères. Des divers protocoles proposés (méthodes conventionnelle, accélérée/rush et hyperaccélérée/*ultrarush*), c'est la méthode accélérée qui est la plus couramment pratiquée, mais les données concernant son profil de sécurité et son efficacité chez l'enfant sont relativement rares. Cent vingt-sept enfants et adolescents ayant présenté des réactions systémiques aux venins de guêpe et/ou d'abeille ont été désensibilisés selon une méthode accélérée permettant d'atteindre la dose d'entretien (100 mcg) à la fin du 3^e jour ($n = 84$), ou bien selon une méthode conventionnelle, permettant d'atteindre cette même dose en 4 mois ($n = 43$) [67]. La fréquence et la gravité des réactions systémiques aux injections des extraits allergéniques ont été analysées pour chacune de ces deux méthodes. Aucune prémédication antihistaminique n'a été administrée aux enfants, sauf en cas de réaction à l'injection précédente. La fréquence des réactions aux injections de venin a été de 19 % chez les enfants désensibilisés selon la méthode accélérée et de 23,2 % chez les enfants désensibilisés selon la méthode conventionnelle ($p = \text{NS}$), sans qu'il existe non plus de différence significative en ce qui concerne la gravité de ces réactions. L'efficacité de la DS, appréciée sur le pourcentage d'enfants ayant atteint la dose d'entretien a été jugée meilleure chez les enfants désensibilisés selon la méthode accélérée que chez les autres enfants (98,8 % vs 90,7 %, $p = 0,04$). À l'exception d'un enfant, tous les enfants chez lesquels il n'avait pas été possible d'atteindre la dose d'entretien ont pu atteindre cette dose après avoir été « switchés » vers l'autre méthode. Enfin, la fréquence des réactions aux injections de venin d'abeille a été faible, tant chez les enfants désensibilisés selon la méthode accélérée que chez ceux désensibilisés selon la méthode conventionnelle (7,1 et 10 %, respectivement, $p = \text{NS}$), une fréquence plutôt plus faible que

celle classiquement rapportée. Les auteurs concluent donc que, chez l'enfant, la DS aux venins d'hyménoptères est plutôt mieux tolérée lorsqu'elle est effectuée selon une méthode accélérée que lorsqu'elle est effectuée selon une méthode conventionnelle, et que la DS au venin d'abeille est mieux tolérée chez les enfants que chez les adultes.

Toujours en ce qui concerne les DS accélérées aux venins d'hyménoptères chez les enfants, Stoevesandt et al. [68] ont revu rétrospectivement les dossiers de 71 enfants et adolescents qui avaient été désensibilisés selon un protocole accéléré sur 3 ou 5 jours pour des réactions anaphylactiques modérément graves à graves au venin de guêpe ou/et d'abeille dans le but de déterminer la tolérance de ces protocoles. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 981 adultes désensibilisés pour les mêmes raisons et selon les mêmes protocoles. Le taux des réactions anaphylactiques, pendant la période d'augmentation des doses, a été plus élevé chez les enfants que chez les adultes (6,9 vs 2,5 %, $p = 0,04$). Ces réactions ont toutes été peu à modérément graves (grades 1 et 2), et aisément contrôlées. Les réactions ont été plus fréquentes chez les patients désensibilisés par le venin d'abeille que chez ceux désensibilisés par le venin de guêpe (OR = 2,25, $p = 0,04$), ce qui pourrait expliquer la prédominance des réactions chez les enfants dont 33 % ont été désensibilisés par le venin d'abeille contre seulement 17,2 % des adultes, d'autant que les concentrations moyennes des IgE sériques spécifiques du venin d'abeille ont été significativement plus élevées chez les enfants que chez les adultes (15,3 vs 8,0 KU/L, $p = 0,001$). Enfin, le risque anaphylactique a été plus important lorsque la DS accélérée a été effectuée sur 5 jours que lorsqu'elle a été effectuée sur 3 jours (OR = 2,64, $p = 0,01$). Quoiqu'il en soit, la dose d'entretien de 100 mcg a pu être atteinte chez tous les enfants. Si ces résultats confirment que la DS au venin d'abeille est moins bien tolérée que la DS au venin de guêpe, ils vont, dans une certaine mesure, à l'encontre de la notion classique selon laquelle la DS aux venins d'hyménoptères est mieux tolérée par les enfants que par les adultes. Pour autant, ils confirment que, lorsqu'elles surviennent chez des enfants, les réactions systémiques à la DS sont généralement bénignes à modérément graves et aisément contrôlées, et qu'elles ne représentent pas un obstacle majeur à la poursuite de la DS.

Chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères, les protocoles ultra-accélérés sont attractifs puisqu'ils permettent (en principe) d'atteindre la dose d'entretien en une journée. Compte tenu de la fréquence relativement élevée des réactions systémiques plus ou moins graves qui leur est attribuée, ces protocoles sont essentiellement appliqués aux adultes et l'on ignore donc leur profil de tolérance chez les enfants. Cent trente-quatre enfants, dont la moitié allergique au venin de guêpe et l'autre moitié au venin d'abeille, et 207 adultes, dont 70 % allergiques au venin de guêpe et 30 % au venin d'abeille, ont été désensibilisés selon une méthode ultrarapide [69]. Aucun prétraitement n'a été administré aux patients, sauf en cas de réactions aux injections précédentes. Des réactions systémiques ont été observées chez 3,7 % des enfants et 7,7 % des adultes ($p = \text{NS}$), notamment au cours des DS au venin d'abeille (21,4 % chez les adultes vs 7,2 % chez les enfants). Dans la majorité des cas, il s'est agi de réactions des grades 1 et 2, sans différence significative entre

les enfants et les adultes. Ces résultats suggèrent donc que les protocoles de DS ultra-accélérée aux venins d'hyménoptères peuvent être appliqués aux enfants. Ils confirment également que, même dans le cadre de ces protocoles, la DS aux venins d'hyménoptères est mieux tolérée par les enfants que par les adultes.

Que deviennent à long terme les enfants qui ont été désensibilisés avec ces venins ? Fiedler et al. [70] ont inclus dans une étude prospective 311 enfants allemands désensibilisés, suite à des réactions anaphylactiques induites par des piqûres d'hyménoptères, dont 40 (12,9 %) ont pu être suivis pendant une durée moyenne de 13 ans, période pendant laquelle 20 (50 %) ont été repiqués à une ou plusieurs reprises par les hyménoptères au venin desquels ils avaient été désensibilisés. Six des patients repiqués (30 %) ont présenté une ou plusieurs réactions anaphylactiques, de grade 1 et donc moins graves que les réactions initiales dans la majorité des cas, en moyenne 7 ans après la fin de la DS (extrêmes : 1–21 ans). Seuls 15 des 40 (ex) enfants suivis (37,5 %) détenaient une trousse d'urgence, dont seules 9 (66,6 %) étaient complètes et contenaient des stylos auto-injecteurs d'adrénaline, mais qui étaient trop faiblement dosés dans 4 cas (44,4 %). Moins des deux tiers des 40 patients indiquaient ne pas avoir été entraînés au traitement d'urgence d'une éventuelle réaction anaphylactique en cas de repiqûre, et 38 patients n'avaient pas consulté un allergologue depuis la fin de leur DS. Ces résultats confirment donc que, comme les adultes, les enfants désensibilisés par les venins d'hyménoptères peuvent présenter des récives lors de repiqûres accidentelles après la fin de leur DS. Ils indiquent, toutefois, que la DS n'a pas été inefficace puisque la majorité des réactions rapportées, y compris de nombreuses années après l'arrêt de la DS, est nettement moins grave que les réactions initiales. Enfin, ils montrent l'existence d'un déficit important du suivi de ces enfants après l'arrêt de leur DS, dont l'origine (allergologues ou/et patients eux-mêmes ?) reste à déterminer. Compte tenu du risque non négligeable de récive anaphylactique à distance de la DS, il est clair que, même si ces récives sont généralement moins graves que les réactions initiales, il faut tout faire pour améliorer ce suivi (convocations régulières des patients ?), l'information des patients et leur éducation au risque anaphylactique.

3.2. Moustiques

Selon les données classiques, la valeur diagnostique des prick-tests effectués avec les extraits allergéniques commercialisés et des dosages des IgE sériques spécifiques est faible chez les patients allergiques aux piqûres de moustiques. De plus, les réactions systémiques à ces insectes sont extrêmement rares et les patients qui présentent des réactions locales, même importantes, tendent vers la guérison au fur et à mesure qu'ils sont piqués.

Manuyakorn et al. [71] ont effectué une étude transversale (par groupes d'âge) chez 50 enfants thaïlandais pour déterminer les aspects cliniques de l'allergie aux piqûres de moustiques chez ces enfants, son évolution avec l'âge, et la valeur diagnostique des TC et des dosages des IgE sériques spécifiques. L'âge médian des enfants a été de 6,2 ans (extrêmes : 1 mois–18 ans),

et l'âge moyen de début des symptômes a été de 2 ans. Dans les trois quarts des cas, les réactions ont consisté en papules érythémateuses et prurigineuses plus ou moins importantes, se développant une vingtaine de minutes après les piqûres et régressant en 1–3 jours dans 50 % des cas. La durée moyenne de la « guérison » (acquisition de la tolérance aux piqûres de moustiques) a varié entre 0,42 ans (extrêmes : 0,08–3,3 ans) et 6,33 ans (4,75–7,92 ans) selon que les réactions initiales étaient peu ou très importantes et qu'elles survenaient chez les enfants les plus jeunes ou les plus âgés. La sensibilité des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques a été faible (52 %) et a augmenté significativement avec l'importance des réactions initiales et avec l'âge des enfants (de 41 % chez les enfants de moins de 5 ans à 63,6 % chez les enfants de plus de 10 ans). Soixante-seize pour cent des enfants avaient des antécédents personnels d'atopie, mais aucune relation n'a pu être objectivée entre ces antécédents, l'importance des réactions aux piqûres de moustiques, les résultats des TC et des dosages des IgE spécifiques, ni le délai de la « guérison ».

Il semble s'agir là de la première étude spécifiquement dédiée aux enfants rapportant des réactions aux piqûres de moustiques. Les résultats présentés accréditent la faible valeur diagnostique des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques, établie dans d'autres études plus ou moins récentes chez des patients de tous âges. Ils confirment également la notion selon laquelle l'allergie aux piqûres de moustiques est bénigne (pas ou peu de réactions généralisées) et tend à guérir spontanément avec le temps.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis: temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1138–42.
- [2] Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1128–37.
- [3] Castillo-Hernandez E, Garriga-Baraut T. Priapism as a new symptom of anaphylaxis in a prepubescent child. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:871–2.
- [4] Vetander M, Protudjer JLP, Lilja G, Kull I, Hedlin G, van Hage M, et al. Anaphylaxis to foods in a population of adolescents: incidence, characteristics and associated risks. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1575–87.
- [5] O'Keefe A, Clarke A, St Pierre Y, Mill J, Asai Y, Eisman H, et al. The risk of recurrent anaphylaxis. *J Pediatr* 2017;180:217–21.
- [6] De Schryver S, Clarke A, La Vieille S, Eisman H, Morris J, Lim R, et al. Food-induced anaphylaxis to a known food allergen in children often occurs despite adult supervision. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:715–7.
- [7] Hemler JA, Sharma HP. Management of children with anaphylaxis in an urban emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:381–3.
- [8] Hoschstadter E, Clarke A, De Schryver S, La Vieille S, Alizadehfar R, Joseph L, et al. Increasing visits for anaphylaxis and the benefits of early epinephrine administration: a 4-year study at a pediatric emergency department in Montreal, Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1888–90.

- [9] Robinson M, Greenhawt M, Stukus DR. Factors associated with epinephrine administration for anaphylaxis in children before arrival to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:164–9.
- [10] Schellpfeffer NR, Leo HL, Ambrose M, Hashikawa AN. Food allergy trends and epinephrine autoinjector presence in summer camps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:358–62.
- [11] Kim H, Dinakar C, McInnis P, Rudin D, Benain X, Daley W, et al. Inadequacy of current pediatric epinephrine autoinjector needle length for use in infants and toddlers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:719–25.
- [12] Manuyakorn W, Bamrungchaowkasem B, Ruangwattanapaisarn N, Kamchaisatian W, Benjapongpitak S. Optimal needle length from epinephrine prefilled syringe in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:740–2.
- [13] Liew PYL, Craven JA. Adrenaline overdose in pediatric anaphylaxis: a case report. *J Med Case Rep* 2017;11:129 [3 pages].
- [14] Gungor HE, Uytun S, Sahiner UM, Torun YA. An unexpected cause of anaphylaxis: potato. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48:149–52.
- [15] Chatain C, Pin I, Pralong J, Jacquier JP, Leccia MT. Medicinal bioactivities and allergenic properties of pumpkin seeds: review upon a pediatric anaphylaxis food report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49:244–51.
- [16] Mori S, Tsumagani S, Kurihara K. A case of a 7-year-old girl with late-onset anaphylaxis to fermented soybeans. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:501–2.
- [17] Narabayashi S, Okafuji I, Tanaka Y, Tsuruta S, Takamatsu N. Anaphylaxis caused by casein used in artificially marbled beef: a case report. *Allergol Int* 2016;65:341–2.
- [18] Ballardini N, Nopp A, Hamsten C, Vetander M, Melen E, Nilsson C, et al. Anaphylactic reactions to novel foods: case report of a child with severe crocodile meat allergy. *Pediatrics* 2017;139:e20161404 [5 pages].
- [19] Haroun-Diaz E, Blanca-Lopez N, Vasquez de la Torre M, Ruano FJ, Somoza Alvarez ML, Labrador Morillo M, et al. Severe anaphylaxis due to crocodile meat allergy exhibiting wide cross-reactivity with fish allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.015> [3 pages].
- [20] Ramon GD, Croce VH, Cherez Ojeda I. Anaphylaxis in a 4-year-old male caused by contact with grasses: a case report. *World Allergy Org J* 2017;10:5 [4 pages].
- [21] Arima T, Campos-Alberto E, Funakashi H, Inoue Y, Tomiita M, Kohno Y, et al. Immediate systemic allergic reaction to fish allergen ingested through breast milk. *Asia Pac Allergy* 2016;6:257–9.
- [22] Motomura C, Matsuzaki H, Ono R, Iwata M, Okabe K, Akamine Y, et al. Aspirin is an enhancing factor for food-dependent anaphylaxis exercise-induced anaphylaxis in children. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1497–500.
- [23] Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yilmaz EA, Sahiner UM, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:736–42.
- [24] Xing Y, Zhang H, Sun S, Ma X, Pleasants HT, Zheng H, et al. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr* 2018;177:145–54.
- [25] Siedner-Weintraub Y, Gross I, David A, Reif S, Molho-Pessach V. Paediatric erythema multiforme: epidemiological, clinical and laboratory characteristics. *Acta Derm Venereol* 2017;97:489–92.
- [26] Yu J, Co DO, Branding-Bennett H, Nocton JJ, Stevens AM, Chin YE. Toxic epidermal necrolysis-like cutaneous lupus in pediatric patients: a case series and review. *Pediatrics* 2016;137:e20154497 [6 pages].
- [27] Haw WY, Polak ME, McGuire C, Erlewyn-Lajeunesse M, Ardern-Jones M. In vitro rapid diagnostic tests for severe drug hypersensitivity reactions in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:61–6.
- [28] Gomes E, Brockow K, Kuyucu S, Sanetta F, Mori M, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149–61.
- [29] Foong RXM, Logan K, Perkin MR, du Toit G. Lack of uniformity in the investigation and management of suspected beta-lactam allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:527–32.
- [30] Vyles D, Adams J, Chin A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics* 2017;140:e20170471 [7 pages].
- [31] Manuyakorn W, Singvijarn P, Benjapongpitak S, Kamchaisatian W, Rerkpatapitap S, Sasisakulporn C, et al. Skin testing with beta-lactam antibiotics for diagnosis of beta-lactam hypersensitivity in children. *Asia Pac J Allergy Immunol* 2016;34:242–7.
- [32] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic-Velickovic T, Tmusic V, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactams antibiotics in children: our 10-year experience in allergic work-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:533–8.
- [33] Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, Scheinmann P, de Blic J, Pomvert C. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:84–9.
- [34] Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and non immediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:e160033 [6 pages].
- [35] Vezir E, Misirlioglu ED, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:50–4.
- [36] Moral C, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with suspected non-severe beta-lactam hypersensitivity: time to change the paradigm. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:724–7.
- [37] Capanoglu M, Vezir E, Misirlioglu ED, Guvenir H, Buyuktiryaki B, Toyran M, et al. Additional provocation testing in patients with negative provocation tests results with beta-lactam antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:83–93.
- [38] Labrosse R, Graham F, Bégin P, Samaan K, Paradis L, Des Roches A, et al. A pediatric case of selective fixed drug eruption to amoxicillin. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:848–50.
- [39] Ben Mansour A, Bellon N, Frassati-Braggi A, Sermet-Gaudelou I, Pomvert C, de Blic J, et al. Multifocal fixed drug eruption to ceftazidime in a child with cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:115–7.
- [40] Bernier C, Carré P, Delaval Y, Drouet M, Hoarau C, Magnan A, et al. L'érythème pigmenté fixe à la ceftazidime (Fortum®) existe. *Rev Fr Allergol* 2010;50:331–2 [poster 80].
- [41] Infante S, Zapatero L. Drug-induced enterocolitis syndrome by amoxicillin. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;28:105–6.
- [42] Guvenir H, Misirlioglu ED, Capanoglu M, Vezir E, Toyran M, Cocabas CN. Proven non-beta-lactam antibiotic allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:45–50.
- [43] Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yilmaz EA, Sekerel BE, Soyler O. Testing for clarithromycin hypersensitivity: a diagnostic challenge in childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:330–2.
- [44] Henao MP, Ghaffari G. Anaphylaxis to polymyxin B-trimethoprim eye drops. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:372.
- [45] Cousin M, Chiriac A, Molinari N, Demoly P, Caimmi D. Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:743–8.
- [46] Arikoglu T, Aslan G, Derici Yildirim D, Birgul Batmaz S, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of non-steroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int* 2017;66:418–24.
- [47] Calvo-Campoverde K, Giner-Munoz MT, Valdez M, Rojas Volquez M, Lozano Blasco J, Machinena A, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. *An Pediatr (Barc)* 2016;84:148–53.
- [48] Alves C, Romeira AM, Abreu C, Correiro-Martins P, Gomes E, Leira-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45:40–7.
- [49] Topal E, Celiskoy MH, Gamze-Sayan Y, Sancak R. The value of clinical history for the diagnosis of immediate nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and safe alternative drugs in children. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:57–63.
- [50] Salik E, Lovik I, Andersen KE, Bygum A. Persistent skin reactions and aluminium hypersensitivity induced by childhood vaccines. *Acta Derm Venereol* 2016;96:967–71.

- [51] Lauren CT, Belsito DV, Morel KD, LaRussa P. Case report of subcutaneous nodules and sterile abscesses due to delayed-type hypersensitivity to aluminium-containing vaccines. *Pediatrics* 2016;138:e20141690 [5 pages].
- [52] McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:868–78.
- [53] Nagao M, Fujisawa T, Ihara T, Kino Y. Highly increased levels of IgE antibodies to vaccine components in children with influenza vaccine-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:861–7.
- [54] Aroabarrén E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CMR(197): novel cause of vaccine allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:433–7.
- [55] Zafak JG, De Serres G, Kiely M, Gariépy MC, Rouleau I, Top KAM, Canadian Immunization Research Network. Risk of recurrence of adverse events following immunization: a systematic review. *Pediatrics* 2017;140:e20163707 [15 pages].
- [56] Parente R, Pucino V, Magliacane D, Petraroli A, Loffredo S, Marone G, et al. Evaluation of vaccination safety in children with mastocytosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:93–5.
- [57] Cogné Y, Mouton-Faivre C, Cavasino T, Teychene AM, de Pontual L, Dewachter P. Chlorhexidine-induced IgE-mediated allergy in a 6-year-old child. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:837–8.
- [58] Lasa EM, Gonzalez C, Garcia-Lirio E, Martinez S, Araobarrén E, Gamboa PM. Anaphylaxis caused by immediate hypersensitivity to topical chlorhexidine in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:118–9.
- [59] Karagol IE, Yilmaz O, Bakirtas A. Challenge-proven immediate-type multiple local anesthetic hypersensitivity in a child. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;48:27–30.
- [60] Bernardini R, Bonadonna P, Catania, Passalacqua G. Perioperative midazolam hypersensitivity in a seven-year-old boy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:400–1.
- [61] Manuyakorn W, Mahasirimonghol S, Likkasittipan P, Kamchaisatian W, Wattanakayakit S, Inunchot W, et al. Association of HLA genotypes with phenobarbital hypersensitivity in children. *Epilepsia* 2016;57:1610–6.
- [62] Dilley MA, Lee JP, Broyce AD. Methotrexate hypersensitivity reactions in pediatrics: evaluation and management. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26306 [5 pages].
- [63] Meincke R, Pokladikova J, Straznicka J, Meyboom RHB, Niedrig D, Russmann S, et al. Allergic-like immediate reactions to herbal medicines in children: a retrospective study using data from VigiBase®. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:668–74.
- [64] Rodriguez del Rio P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:60–70.
- [65] Cichocka-Jarosz E, Stabiecki M, Brzyski P, Rogatko I, Nittner-Marszalska M, Sztéfko K, et al. Simplification of intradermal skin testing in hymenoptera venom allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:326–32.
- [66] Lange J, Cichocka-Jarosz E, Marczak H, Kranse A, Tarczon I, Swiebocka E, et al. Natural history of hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:225–9.
- [67] Confinho-Cohen R, Rosman Y, Goldberg A. Rush venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:799–803.
- [68] Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A. Safety of 100 g venom immunotherapy rush protocols in children compared to adults. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:32 [8 pages].
- [69] Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E, Malaczynska T, Kraluk B, Raziak-Biegus M, Kosinska M, et al. Safety of ultrarush venom immunotherapy: comparison between children and adults. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016;26:40–7.
- [70] Fiedler C, Mieke U, Treudler R, Kiess W. Long-term follow-up of children after venom immunotherapy: low adherence to anaphylaxis guidelines. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:167–72.
- [71] Manuyakorn W, Itsaradisaikul S, Benjapongpitak S, Kamchaisatian W, Sasisakulporn C, Jotikasthira W, et al. Mosquito allergy in children: clinical features and limitation of commercially available diagnostic tests. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2017;35:186–90.