

Article original

Tests de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant : hospitalisation ou consultation ? Proposition d'un arbre décisionnel

Drug provocation tests for children: In-hospital or in an outpatient consultation? A protocol comparing the two possibilities

H. Colas^{a,*}, V. David^a, I. Molle^a, C. Bernier^b, A. Magnan^b, A. Pipet^b

^a Service de pédiatrie, pneumo-allergologie, hôpital Mère et Enfant, CHU de Nantes, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1, France

^b Plate-forme d'allergologie, Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France

Reçu le 8 juillet 2013 ; accepté le 28 janvier 2014

Disponible sur Internet le 7 mars 2014

Résumé

Problématique. – Le diagnostic d'allergie médicamenteuse est fréquemment posé chez l'enfant et, probablement de façon surestimé. Nous avons évalué un protocole de réintroduction médicamenteuse rapide afin de diminuer la lourdeur de la procédure diagnostique classique se basant sur des tests cutanés puis un test de réintroduction en hospitalisation.

Patients et méthodes. – Cent-huit enfants chez qui avait été porté le diagnostic d'allergie médicamenteuse ont été inclus dans cette étude entre octobre 2011 et novembre 2012. Le choix du type de protocole de réintroduction, soit prudent en hospitalisation, soit rapide en consultation, a été décidé en fonction du type et du délai de la réaction initiale ainsi que des comorbidités de l'enfant.

Résultats. – Trente-sept enfants (34 %) ont suivi un protocole de réintroduction prudent et 71 enfants (66 %) ont suivi un protocole rapide. Les principaux médicaments testés au cours de cette étude étaient les antibiotiques (95 %) avec le plus souvent l'amoxicilline ± l'acide clavulanique. Deux enfants ont réagi, l'un au cours du protocole rapide, l'autre au cours du protocole prudent. Aucune réaction sévère n'a été observée.

Conclusion. – Cette étude ainsi que la revue de la littérature nous ont permis de proposer un arbre décisionnel pour déterminer le choix du type de réintroduction médicamenteuse.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Médicament ; Enfant ; Test de provocation ; Protocole

Abstract

Aim. – The diagnosis of drug allergy is carried out frequently in children and it is probably done too often. We evaluated a protocol comparing a drug provocation test of short duration done in an outpatient consultation compared to the conventional diagnostic procedure, which requires hospitalization for skin tests and an oral challenge.

Patients and methods. – One hundred and eight children with a diagnosis of drug allergy were included in this study between October 2011 and November 2012. The choice of the type of provocation test, which would be cautious in the hospital but rapid in an outpatient consultation, was based on the type and timing of the initial drug reaction and the child's co-morbidities.

Results. – Thirty-seven children (34%) underwent a cautious provocation test and 71 children (66%) underwent a rapid provocation test. The main drugs tested in this study were antibiotics (95%), most often amoxicillin ± clavulanic acid. Two children had a positive reaction, one during cautious re-introduction and the other during rapid re-introduction. No severe reactions were observed.

Conclusion. – This study and a review of the literature allowed us to propose a protocol for choosing the type of provocation test for drug-allergic children.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Drug allergy; Children; Provocation test; Protocol

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : helene.colas@chu-nantes.fr (H. Colas).

1. Introduction

L'allergie aux médicaments chez l'enfant est probablement surestimée. Les antibiotiques, et en premier lieu les bêta-lactamines, sont souvent incriminés. Or seulement 10 à 20 % des enfants suspects d'allergie aux bêta-lactamines le sont réellement [1,2]. En effet, chez l'enfant, certaines infections virales couplées à la prise d'un antibiotique entraînent l'apparition d'éruptions cutanées pouvant faire poser à tort le diagnostic d'allergie [3]. Une enquête allergologique rigoureuse est donc indispensable soit pour confirmer une allergie et ainsi éviter une réaction sévère chez l'enfant, soit au contraire, pour éliminer un mécanisme allergique et éviter de priver un enfant d'une famille entière d'antibiotiques. Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse immunologique ou « allergique vraie » repose sur une anamnèse rigoureuse dont le but est de déterminer la ou les substances susceptible(s) d'être en cause, la nature et la chronologie des réactions. Il se fonde ensuite sur les tests cutanés s'ils sont réalisables et validés et enfin sur la réalisation d'un test de provocation/réintroduction en l'absence de contre-indication [4]. La valeur diagnostique des prick-test et des intradermoréactions (IDR) à lecture immédiate pour le diagnostic des hypersensibilités immédiates est très bonne pour certains médicaments comme les bêta-lactamines, les anesthésiques myorelaxants, les corticoïdes et certains vaccins. En revanche, elle est faible ou non validée pour les sulfamides, les quinolones, les macrolides, les synergistines [5]. Les explorations réalisées pour le diagnostic des hypersensibilités retardées reposent sur les IDR et les patchs-tests à lecture retardée mais leur sensibilité et leur spécificité sont moins bonnes et varient selon la nature du médicament [6]. Ces différents éléments rendent les tests de réintroduction orale indispensables dans de nombreuses situations. Il en existe plusieurs types selon les équipes [1–6] mais il n'y a pas de consensus établi. Le but de ces tests de réintroduction est de redonner le médicament chez l'enfant en toute sécurité afin de faire face à une éventuelle réaction sévère, pour confirmer ou récuser une allergie médicamenteuse.

La démarche diagnostique pour confirmer ou écarter cette allergie est parfois longue : il faut dans un premier temps effectuer des tests cutanés en consultation puis prévoir dans un deuxième temps une hospitalisation de jour pour la réalisation du test de réintroduction. Cette procédure se heurte au manque de moyens humains médicaux et paramédicaux (allergologues et infirmières spécialisées) et au manque de lits dans les unités d'hospitalisation de jour, ce qui rend les délais d'admission très longs [7], avec de surcroît, l'inconvénient pour l'enfant et sa famille, d'une journée entière d'hospitalisation. Enfin et surtout, cette organisation n'est probablement pas justifiée dans tous les cas : en effet pour la majorité des enfants la réintroduction se passe bien et il y a très peu de risques d'anaphylaxie sévère [2,8]. Cette dernière constatation nous a amenés à réfléchir à la proposition d'une nouvelle procédure qui allégerait le temps passé à l'hôpital, tout en gardant le maximum de sécurité pour l'enfant.

Nous avons donc réalisé une étude prospective observationnelle pour le choix du type de test de réintroduction orale

(TRO) : protocole prudent en hôpital de jour ou protocole rapide en consultation. Les objectifs de cette étude étaient d'établir des critères de réintroduction adaptés à la réaction initiale pour effectuer un TRO en toute sécurité pour l'enfant et d'évaluer cette pratique novatrice.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Entre octobre 2011 et novembre 2012, tous les enfants vus en consultation de pédiatrie au CHU de Nantes pour un test de provocation médicamenteux ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait d'une étude de soins courants dans l'objectif d'évaluer et d'améliorer nos pratiques.

2.2. Réaction initiale

Les réactions initiales aux médicaments incriminés ont été classées en plusieurs catégories en fonction du délai et du type de réaction selon les recommandations de l'ENDA/EAACI [9]. Concernant le délai de réaction, les réactions immédiates étaient définies par des symptômes apparaissant dans l'heure suivant la prise du médicament, les réactions intermédiaires par un délai de 1 à 6 heures et les réactions retardées par un délai de plus de 6 heures après la prise du médicament. Le type de réaction cutanée était établi d'après la description faite par les parents ou celle du médecin ayant examiné l'enfant. Elle était classée soit en réaction évocatrice de type I (urticaire - généralisée ou localisée- ou angioedème) soit en réaction évocatrice de type IV (exanthème maculo-papuleux) de la classification de Gell et Coombs. Parfois l'éruption était difficile à définir et était classée dans un groupe non étiqueté.

2.3. Méthodes

Le test de réintroduction orale (TRO) était réalisé uniquement en cas de tests cutanés médicamenteux négatifs, non validés ou non contributifs et en l'absence de contre-indication. Les contre-indications au TRO étaient les réactions sévères initiales de type anaphylaxie sévère avec forte imputabilité du médicament à l'anamnèse, les toxidermies sévères (DRESS syndrome), pustulose exanthématique aiguë généralisée ou PEAG, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell), les allergies de type II ou III de Gell et Coombs. L'anaphylaxie sévère était définie comme une réaction allergique de type I avec atteinte systémique, touchant au moins deux organes ou systèmes [10].

Les tests médicamenteux n'étaient effectués qu'avec le consentement éclairé des parents, ainsi que celui de l'enfant si son âge lui permettait d'exprimer son avis.

Les médicaments réintroduits devaient avoir un intérêt médical incontestable pour les soins ultérieurs de l'enfant.

Les tests cutanés pour l'exploration des réactions immédiates ou de délai intermédiaire étaient réalisés sur l'avant bras ou le haut du dos à concentrations croissantes (25 mg/mL maximum pour les pénicillines, 1 à 2 mg/mL pour les

céphalosporines) d'abord en prick-test, puis en IDR si les prick-test étaient négatifs selon les critères de l'ENDA/EAACI [11]. Cette exploration n'était pas réalisée pour les médicaments dont la valeur des tests cutanés est reconnue comme très médiocre (par exemple les AINS et le paracétamol).

Un TRO était considéré comme positif lorsqu'une réaction indésirable évoquant une réaction allergique était survenue dans un délai compatible : le jour du test pour les réactions de type 1 et entre 24 h et plusieurs jours pour les réactions de type 4 suivant leur nature. Le diagnostic était fondé sur l'examen clinique effectué par un médecin, les lésions devant être objectives, le lien chronologique avec le TRO et l'élimination des diagnostics différentiels tels qu'une virose intercurrente.

Nous avons effectué deux types de réintroduction médicamenteuse (Tableau 1) :

- le premier type selon un protocole prudent en hôpital de jour de pédiatrie. L'enfant était hospitalisé dans une chambre. Les précautions prises lors de ce protocole prudent étaient la pose d'une voie veineuse et l'augmentation très progressive des doses de médicament avant d'atteindre une dose thérapeutique normale en fonction du poids de l'enfant. La surveillance après la dernière dose était de 3 heures. La durée prévue d'hospitalisation était de 6 heures au total ;
- le second type de protocole se faisait en consultation hospitalière. Les enfants n'avaient pas de voie veineuse et recevaient 2 doses seulement du médicament (1/10^e de dose puis dose normale) à 30 minutes d'intervalle puis étaient surveillés 2 heures en salle d'attente ou salle de jeux après la dernière prise. La durée prévue de ce protocole était de 3 heures.

Chacun des deux protocoles pouvait être débuté par une dose placebo, donnée en simple insu si l'enfant ou les parents montraient des signes d'anxiété dès le début de la réintroduction.

Dans les deux protocoles, la prise du pouls et de la tension artérielle ainsi qu'un examen cutané complet étaient effectués avant chaque nouvelle prise de médicament.

À la sortie de l'enfant, la surveillance était poursuivie à domicile par les parents. Ils avaient pour consigne de prévenir l'allergologue et de consulter leur médecin traitant en cas de réaction cutanée à la suite du test. La surveillance devait être poursuivie pendant 48 heures et jusqu'à 8 jours en fonction de

la réaction initiale. En l'absence de réaction retardée, l'allergie médicamenteuse était écartée.

Le choix du type de réintroduction était validé par au moins deux allergologues en réunion de concertation. La réflexion était fondée sur la réaction initiale, le délai par rapport à la prise du médicament et la présence ou non de comorbidités. Si la réaction initiale était immédiate ou intermédiaire (moins de 6 heures après la prise) le test de provocation était réalisé selon le protocole prudent ; si la réaction initiale était retardée (plus de 6 heures après la prise) le test était réalisé selon le protocole rapide. L'existence de comorbidités type asthme sévère, cardiopathie, insuffisance respiratoire sévère amenait aussi à choisir le protocole prudent. Les deux allergologues devaient s'accorder sur le type de réintroduction et en cas de désaccord, la méthode la plus prudente était réalisée.

2.4. Analyses statistiques

Le test χ^2 de Pearson a été utilisé pour comparer les populations. Les différences ont été considérées comme significatives pour $p < 0,05$.

3. Résultats

Cent-huit enfants ont été inclus dans cette étude entre octobre 2011 et novembre 2012. Trente-sept enfants (34 %) ont suivi un protocole de réintroduction selon la méthode prudente en hôpital de jour (HDJ) conventionnel et les 71 autres enfants (66 %) ont eu un test rapide en ambulatoire. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de sexe, d'âge lors de la réaction initiale ou de la réintroduction, de délai entre la réaction initiale et la réintroduction.

3.1. Type de médicaments réintroduits

Les médicaments réintroduits étaient essentiellement des antibiotiques (95 %) avec le plus souvent l'amoxicilline \pm l'acide clavulanique (83 % des cas). Toutes les réintroductions de céphalosporines de 3^e génération intraveineuse ont été réalisées selon le protocole prudent. Toutes les réintroductions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été réalisées en HDJ.

Tableau 1
Description des protocoles réalisés.

| Surveillance des patients | Protocole prudent HDJ Patients hospitalisés dans un lit | Protocole ambulatoire Patients en consultation |
|---------------------------------------|--|---|
| Évolution des doses de médicaments | 1/10 000 (facultatif) | 1/10 |
| Doses données toutes les 30 minutes | 1/1000 | 1 |
| (per os si galénique orale, sinon IV) | 1/100 | |
| | 1/10 | |
| | 1/2 | |
| | 1 | |
| Voie veineuse | Oui | Non |
| Surveillance à la fin du test | 3 heures | 2 heures |
| Durée du protocole | 6 heures | 3 heures |

HDJ : hôpital de jour ; IV : intraveineuse.

3.2. Réalisation des tests cutanés

Les enfants suspects d'allergie à l'amoxicilline ± l'acide clavulanique et aux céphalosporines ont tous bénéficié de tests cutanés avant la réalisation du test de réintroduction (Tableau 2). Les enfants suspects d'allergie aux antibiotiques n'existant pas sous forme injectable ont seulement été testés par prick-test. Pour la josamycine, le prick-test a été réalisé à une concentration de 100 mg/mL et pour le sulfaméthazole-triméthoprime à 40/8 mg/mL soit la concentration de la suspension buvable. Un enfant sur les trois suspects d'hypersensibilité aux AINS a eu un test cutané. L'AINS suspect était l'ibuprofène et a été testé en prick-test en consultation libérale (détail de la concentration non transmis).

3.3. Réactions au test de réintroduction

Deux réactions allergiques ont été observées, une dans chaque groupe, soit seulement 2 % des enfants. Les deux réactions étaient dues à l'amoxicilline.

La première réaction dans le groupe du protocole prudent en HDJ concernait une jeune fille de 12 ans. Elle avait présenté 12 mois auparavant une urticaire généralisée 15 minutes après une première prise d'amoxicilline. Elle a reproduit une urticaire généralisée 20 minutes après une dose de 450 mg d'amoxicilline (soit la dernière dose du protocole), disparaissant après prise d'un traitement antihistaminique.

La deuxième réaction dans le groupe ambulatoire concernait une petite fille de 30 mois ayant réagi à domicile 6 heures après la fin du TRO à l'amoxicilline sous la forme d'un exanthème maculo-papuleux du torse et des fesses. Cette éruption a cédé spontanément en 12 heures. La réaction initiale datait de 14 mois à type d'éruption généralisée non étiquetée au 8^e jour d'un traitement par amoxicilline.

Aucune réaction sévère n'a été observée dans les deux groupes.

3.4. Choix du type de réintroduction

Le choix du type de réintroduction s'est orienté vers le protocole prudent en HDJ quand la réaction initiale était immédiate ou intermédiaire ($p < 0,0001$) et vers le protocole

rapide en ambulatoire quand la réaction initiale était retardée ($p < 0,0001$) : les résultats statistiques montrent que cette règle a été respectée par les allergologues prenant en charge les enfants (Tableau 3). Lorsque la réaction initiale était une urticaire, le choix du type de réintroduction s'est principalement orienté vers le protocole prudent en HDJ ($p = 0,0004$) de même pour les éruptions non étiquetées ($p = 0,021$). À l'inverse lorsque la réaction initiale était un exanthème maculo-papuleux le choix du type de réintroduction s'est orienté vers un protocole rapide en ambulatoire. Aucun enfant n'a été récusé pour cause de toxidermie sévère ou de réaction anaphylactique sévère dans cette cohorte.

Sept enfants ont été testés en HDJ à cause d'une comorbidité : 4 enfants asthmatiques sévères, 2 enfants porteurs d'un QT long congénital et 1 enfant atteint de mucoviscidose.

Deux enfants ont eu un TRO pour tester une alternative à un antibiotique auquel ils étaient vraiment allergiques. Pour ces deux enfants il s'agissait d'une allergie à l'amoxicilline prouvée par des tests cutanés positifs (IDR positives en lecture retardée). Ils avaient tous les deux des tests cutanés négatifs en prick et en IDR aux céphalosporines (cefepodoxime et ceftriaxone). Ils ont tous les deux toléré la réintroduction de céphalosporine type cefepodoxime, administré selon un protocole prudent en HDJ.

4. Discussion

Cette étude prospective observationnelle portant sur le choix du type de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant nous a permis de proposer, chez les enfants à faible risque de réaction allergique, une réintroduction rapide mais en toute sécurité. En effet, nous avons pu réduire de quelques heures la durée d'hospitalisation et aussi éviter la pose d'une voie veineuse souvent source de douleur et d'angoisse chez les enfants, sans observer de réaction allergique sévère. La réalisation de ce protocole rapide de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant nous a permis d'augmenter le nombre de TRO et ainsi de récuser le diagnostic d'allergie chez un nombre plus important d'enfants. Par contre, chez les enfants porteurs d'une comorbidité (atteintes pulmonaires ou cardiaque dans cette étude), nous avons réalisé un protocole prudent pour limiter au maximum tout risque allergique.

Nous savons que les allergies médicamenteuses sont surestimées chez l'enfant notamment pour les antibiotiques [1,2]. Notre étude le démontre aussi, avec seulement 2 % de réactions allergiques suite au TRO et 2 enfants prouvés allergiques par les tests cutanés initiaux soit environ 4 % d'enfants vraiment allergiques. En effet, les réactions de type « rash cutané » sont fréquentes chez les enfants avec environ 150 cas pour 10 000 [12]. Il existe de nombreuses causes possibles de rash cutané chez l'enfant, en particulier les interactions entre les infections virales et les antibiotiques. Les infections virales sont d'ailleurs la cause la plus fréquente des exanthèmes maculo-papuleux et des urticaires chez l'enfant [3]. La prise en charge des allergies médicamenteuses de l'enfant est en train d'évoluer et s'avère différente de celle de l'adulte. L'étude de Caubet et al. retrouve seulement 6,8 %

Tableau 2

Réalisation des tests cutanés médicamenteux (tests cutanés réalisés/nombre de patients suspects d'allergie).

| Médicaments | Prick-test | IDR |
|------------------------------|------------|-----------------------|
| Amoxicilline | 64/64 | 64/64 |
| Amoxicilline/Ac Clavulanique | 26/26 | 26/26 |
| Cefepodoxime | 5/5 | IDR ceftriaxone : 5/5 |
| Cefixime | 1/1 | IDR ceftriaxone : 1/1 |
| Ceftriaxone | 3/3 | 3/3 |
| Josamycine | 1/1 | 0/1 |
| Sulfaméthazole-triméthoprime | 2/2 | 0/2 |
| Paracétamol | 0/3 | 0/3 |
| Ibuprofène | 1/3 | 0/3 |

IDR : intradermoréactions.

Tableau 3
Descriptif des 108 enfants inclus dans cette étude.

| Caractéristiques patients | HDJ (n = 37) | Ambulatoire (n = 71) | Comparaison des populations |
|--|---------------|------------------------|-----------------------------|
| Sexe (garçon/fille) | 16/21 | 29/42 | p = 0,45 |
| Âge lors de la réintroduction (années) | 6,9 (4,7–9,1) | 6 (4–8) | p = 0,28 |
| Délai entre réaction et TRO (années) | 2,7 (0,9–4,5) | 2,7(1,2–4,3) | p = 0,98 |
| Âge au moment de la réaction (années) | 4,1 (2,5–5,8) | 3,2 (1,7–4,8) | p = 0,17 |
| <i>Délai de réaction</i> | | | |
| Immédiat et intermédiaire | 20 (54 %) | 4 (5,5 %) | p < 0,0001 |
| < 1 heure | 7 (19 %) | 2 (2,8 %) ^a | |
| 1–6 heures | 13 (35 %) | 2 (2,8 %) | |
| Retardé | 17 (46 %) | 67 (94,5 %) | p < 0,0001 |
| 6–24 heures | 5 (13,5 %) | 23 (32,4 %) | |
| 1–4 jours | 4 (10,8 %) | 19 (26,8 %) | |
| > 4 jours | 1 (2,7 %) | 16 (22,5 %) | |
| Délai inconnu | 5 (13,5 %) | 9 (12,7 %) | p = 1 |
| Alternative | 2 (5,5 %) | 0 | |
| <i>Type de réaction</i> | | | |
| Urticaire généralisée | 21 (56,5 %) | 15 (21 %) | p = 0,0004 |
| Urticaire localisée | 5 (13,5 %) | 16 (22 %) | p = 0,28 |
| EMP | 2 (5,5 %) | 32 (45 %) | p = 0,0001 |
| Angioedème | 1 (2,7 %) | 5 (7 %) | |
| Éruption non étiquetée | 7 (19 %) | 4 (5 %) | p = 0,021 |
| Alternative | 2 (5,5 %) | 0 | |
| <i>Type de médicament</i> | | | |
| <i>Antibiotiques</i> | | | |
| Amoxicilline | 22 (59 %) | 42 (59 %) | |
| Amoxicilline-Ac clavulanique | 6 (16 %) | 20 (28 %) | |
| Cefpodoxime | 2 (6 %) | 3 (4 %) | |
| Céfixime | 0 | 1 (1,5 %) | |
| Ceftriaxone (IV) | 3 (8 %) | 0 | |
| Josamycine | 0 | 1 (1,5 %) | |
| Sulfamethoxazole-triméthoprime | 0 | 2 (3 %) | |
| <i>Autres</i> | | | |
| Paracétamol | 1 (3 %) | 2 (3 %) | |
| Ibuprofène | 3 (8 %) | 0 | |
| Réaction au TRO | 1 (3 %) | 1 (1,5 %) | |

HDJ : hôpital de jour ; IV : intraveineuse ; EMP : exanthème maculo-papuleux.

^a Patients testés en ambulatoire car réaction clinique très peu évocatrice d'une allergie (éruption roséoliforme dans des contextes de virose).

d'allergie à la pénicilline chez des enfants ayant présenté une réaction de type urticaire ou rash maculo-papuleux se présentant aux urgences [3]. Tous les enfants de cette étude ont effectué un test de réintroduction orale quel que soit le résultat des tests cutanés et 50 % des enfants avec des tests cutanés positifs ont toléré la pénicilline en TRO. Concernant les bêta-lactamines, les auteurs proposent de limiter la réalisation des tests cutanés aux enfants qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate. Dans le même sens, l'étude de Moral et al. propose d'effectuer un test de réintroduction orale aux bêta-lactamines en première intention sans faire de tests cutanés chez les enfants à faible risque de réaction [13]. Ils réservent donc les tests cutanés à ceux qui décrivent une urticaire immédiate isolée, deux réactions cohérentes au même médicament, une toxidermie sévère ou une réaction à un médicament injectable. Ces critères de sélection leur ont permis de réaliser des TRO en toute sécurité avec seulement 1 réaction sur 50 enfants.

Malgré ces études publiées, la prise en charge des enfants suspects d'allergie aux médicaments reste encore assez lourde dans de nombreux centres. Le plus souvent une consultation d'allergologie est réalisée dans un premier temps comportant anamnèse et tests cutanés et suivie dans un second temps d'un TRO si les tests cutanés sont négatifs [14–16]. Les protocoles de TRO sont très variables d'un centre à l'autre.

Nous avons choisi le protocole de réintroduction rapide en nous inspirant des recommandations ENDA/EAACI sur les TRO en cas de réaction retardée [15]. Ces recommandations proposent une réintroduction de dose prudente (1/100^e) puis en l'absence de réaction retardée une dose complète 3 jours à une semaine plus tard. Nous n'avons pas retenu de dose prudente au 1/100^e pour notre protocole car nous réservons cette dose aux cas d'explorations d'alternatives dans les toxidermies sévères. En effet, lors de notre étude aucun enfant n'a présenté de toxidermie sévère justifiant d'une dose prudente pour la recherche d'alternative. Par ailleurs, certaines équipes

poursuivent le test de réintroduction pendant quelques jours à domicile [17,18]. Cette dernière méthode permettrait d'augmenter la sensibilité du TRO mais elle expose les patients à des doses cumulées plus importantes et s'avère plus contraignante pour les patients. Cette méthode permettrait aussi d'améliorer la valeur prédictive négative des TRO jusqu'à 94 % [19].

Enfin, d'autres équipes proposent des protocoles de réintroduction rapide en 1 à 2 prises pour les réactions de type érythème maculo-papuleux retardé [1,3], à l'instar de ce que nous avons réalisé pour notre protocole rapide en ambulatoire. Nous nous sommes d'ailleurs largement inspirés de ces diverses expériences publiées pour établir nos protocoles et nos critères de sélection.

Concernant nos critères d'exclusion, les réactions d'anaphylaxie sévère avec forte imputabilité médicamenteuse, les toxidermies sévères, les atteintes des organes profonds ou les maladies sériques nous faisaient récuser le TRO et orientaient vers la recherche d'une alternative médicamenteuse d'emblée, guidée par les tests cutanés lorsqu'ils étaient possibles. En outre, il faut rappeler qu'en matière d'allergie immédiate, la simple réalisation des tests cutanés peut donner des réactions systémiques parfois sévères [20]. En matière d'allergie retardée, la réintroduction de molécules suspectes est une contre-indication absolue en cas de toxidermie sévère, car on ne dispose d'aucun traitement efficace de ces affections gravissimes mettant en jeu le pronostic vital. Il a d'ailleurs été prouvé que les récurrences sont fréquentes chez l'enfant ayant présenté un syndrome de Stevens-Johnson [21]. Certaines équipes proposent néanmoins de réintroduire les bêta-lactamines en cas de toxidermie sévère chez l'enfant (type syndrome de Stevens-Johnson) avec des tests cutanés négatifs [2]. Mais étant donné la faible prévalence et le risque lié à cette affection nous avons préféré récuser ces enfants pour le TRO et attendre d'autres études cliniques comme le proposent Caubet et al. [7]. Enfin, la présence de comorbidités chez l'enfant à type de cardiopathie sévère ou d'insuffisance respiratoire nous a fait choisir le protocole prudent. Dans notre étude, 2 enfants porteurs d'un QT long congénital ont arrêté la prise de leur bêta-bloquant 48 heures avant le TRO et 4 enfants asthmatiques sévères avec de fortes doses de corticoïdes inhalés ont été hospitalisés lors du TRO à cause de la crainte d'une crise d'asthme sévère.

Nous avons également choisi l'option du protocole prudent en cas de réaction urticarienne de délai intermédiaire lors de notre étude (défini par un délai de 6 heures suivant la prise médicamenteuse dans notre étude) ou de réaction floue ou douteuse. En effet, l'interrogatoire des parents sur la réaction allergique est souvent difficile à préciser et les réponses ne sont pas toujours fiables sur le délai entre l'ingestion du médicament et la réaction médicamenteuse [22].

Nous n'avons pas observé dans cette étude de réaction sévère, qu'elle soit de type immédiat ou retardé : nous pensons que cela est en grande partie lié à nos critères de choix du type de protocole, et au respect de la démarche diagnostique en amont du TRO. Cette étude d'évaluation des pratiques nous a permis de conforter notre démarche.

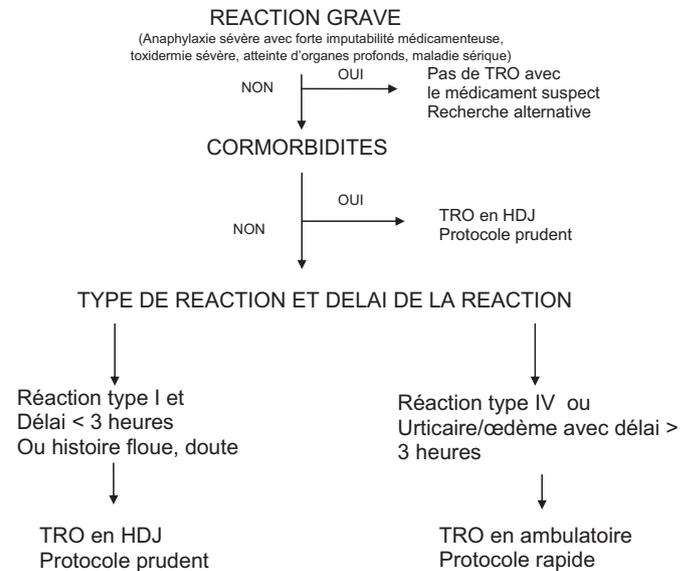


Fig. 1. Arbre décisionnel pour le choix du protocole de test de réintroduction orale, après l'étape anamnestique et l'assurance de tests cutanés négatifs (si validés).

Toutes les expériences publiées ainsi que les résultats de cette étude, rassurants et encourageants, nous ont permis d'établir un arbre décisionnel pour le choix du type de réintroduction (Fig. 1). Pour cet arbre décisionnel, nous avons finalement choisi un délai de 3 heures et non plus 6 heures entre la prise du médicament et la réaction comme critère de choix du protocole prudent, car toutes les études décrites précédemment [3,13,22] se basaient sur un délai de 1 à 3 heures pour les réactions immédiates.

Nous avons poursuivi ce protocole après le recueil des données et nous avons observé une réaction de type urticaire généralisée chez un enfant de 10 ans, 30 minutes après la prise d'une dose poids de paracétamol (500 mg). L'enfant a dû être gardé en surveillance hospitalière une nuit en raison de la persistance de l'urticaire 3 heures après une dose d'antihistaminique. Le protocole avait été débuté en ambulatoire comme prévu selon notre nouvel arbre décisionnel car la réaction initiale avait provoqué une urticaire généralisée 4 heures après 500 mg de paracétamol. Cet exemple démontre l'importance de réaliser toutes ces explorations, même ambulatoires, uniquement en milieu hospitalier avec un chariot d'urgence à proximité. En effet, la structure hospitalière permet de convertir, en cas de besoin, un test ambulatoire en hospitalisation. La possibilité de réactions allergiques, même en ambulatoire avec toutes les précautions que nous avons détaillées, exige en outre la présence d'un personnel qualifié et entraîné, aussi bien médical que paramédical.

5. Conclusion

Notre étude confirme, s'il en était besoin, que le nombre d'enfants chez lesquels le diagnostic d'allergie médicamenteuse a été porté est surestimé. Elle permet surtout de proposer un arbre décisionnel pour le choix du protocole de réintroduction, une fois l'étape des tests cutanés franchie. Notre protocole

rapide en ambulatoire, en structure hospitalière, avec les critères d'inclusion et d'exclusion que nous avons détaillés apparaît sûr. Il n'y a eu aucun accident et la seule réaction survenue au domicile était bénigne et a même cédé spontanément.

La prise en charge allergologique des hypersensibilités médicamenteuses de l'enfant pourrait dans le futur être encore simplifiée, notamment en ne réalisant des tests cutanés qu'aux enfants ayant présenté des réactions immédiates (< 1 h), comme le suggèrent Caubet et al. [3]. On pourrait aussi proposer des réintroductions rapides en une seule prise pour les enfants à faible risque.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Garcia Nunez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Marmol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to β -Lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:41–7.
- [2] Ponvert C, Perrin Y, Bados Albiero A, Le bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411–8.
- [3] Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218–22.
- [4] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.
- [5] Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:14–28.
- [6] Blanca Lopez N, Zapatero L, Alonso A, Torres MJ, Fuentes V, Martinez Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnostic of non-immediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229–33.
- [7] Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:341–7.
- [8] Isdoe O, Guthe T, Willcox R, de Weck AL. Nature and extent of penicillin, side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159–88.
- [9] Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of drug hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:345–56.
- [10] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier B, Lockey R, et al. Revised nomenclature for allergy global: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- [11] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702–12.
- [12] Vega AT, Gil CM, Rodriguez Recio MJ, De La Serna HP. Incidence and clinical characteristics of maculopapular exanthemas of viral aetiology. *Aten Primaria* 2003;32:517–23.
- [13] Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol* 2011;39(6):337–41.
- [14] Hervé M, De la Roque F, Bouhanna A, Albengres E, Reinert P. Exploration de 112 enfants suspects d'allergie à l'amoxicilline et intérêt du test de provocation oral. *Arch Pediatr* 1998;5:503–9.
- [15] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60.
- [16] Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:279–85.
- [17] Ponvert C, Scheinmann P. Les réintroductions médicamenteuses chez l'enfant peuvent-elles être effectuées en ambulatoire ?... oui. *Rev Fr Allergol* 2010;50:179–83.
- [18] Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonzo E, Torres MJ, Fuentes V, et al. Skin testing and drug provocation in non immediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:220–33.
- [19] Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327–32.
- [20] Antico A, Pagani M, Compalati E, Vescovi PP, Passalacqua G. Risk assessment of immediate systemic reactions from skin tests with β -Lactam antibiotics. *Int Arch Allergy Immunology* 2011;156:427–33.
- [21] Finkelstein Y, Soon G, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011;128:723–7.
- [22] Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir B, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:160–7.