

HS médicamenteuses chez l'enfant

Dr Priscille BIERME

PH pneumo-allergologie pédiatrique

HFME

Master class allergologie 11/02/2022

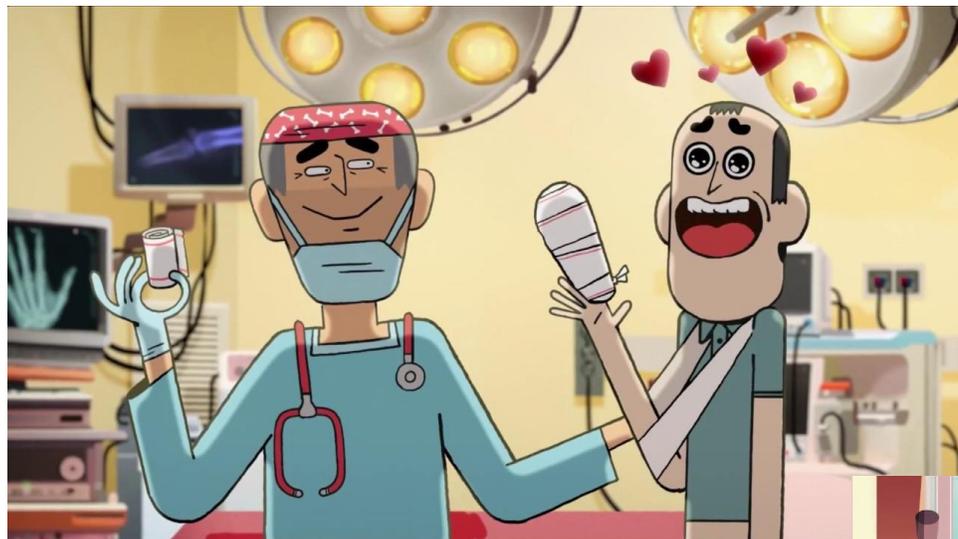
Préjugé numéro 784



Les éruptions cutanées sous médicaments sont toujours allergiques et graves!



Préjugé numéro 784



Les éruptions cutanées sous médicaments sont toujours allergiques et graves!





Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

FAUX

**ATTENTION BEAUCOUP D'ENFANTS SONT À TORD ETIQUETÉS
« ALLERGIQUES À LA PENICILLINE »**

**5-10% des enfants présente un rash maculo papuleux sous
Amoxicilline**



**Interrogatoire policier à faire
+ bilan allergologique
Réintro?
Alternative?**

**NOTRE RÔLE : faire la part des choses entre une réaction d'HS
allergique, un effet secondaire, une intolérance ou une
réaction cutanée viro induite par exemple qui n'a rien à voir
avec la prise du médicament.**



Mécanismes immunologiques des hypersensibilités médicamenteuses

Les HS médicamenteuses

- Les hypersensibilités (HS) aux médicaments sont les effets indésirables des médicaments qui ressemblent cliniquement à des allergies
- Cette hypersensibilités (HS) est dite **allergique lorsque son mécanisme est immunologique, et fait appel à l'immunité adaptative** (anticorps IgE ou IgG, lymphocytes T **spécifiques...**)

Hypersensibilités : immédiates **versus** retardées (allergiques ou non allergiques)

IMMÉDIATE = activation mastocytes & basophiles

Délais = minutes / heures

Peau = Urticaire / angioedème

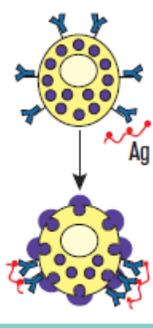
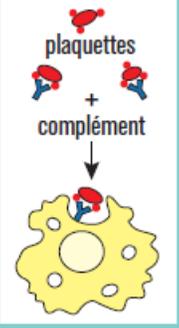
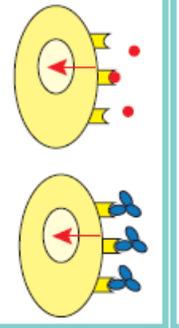
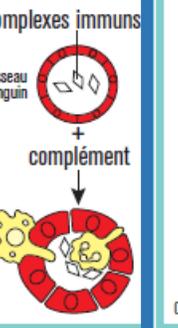
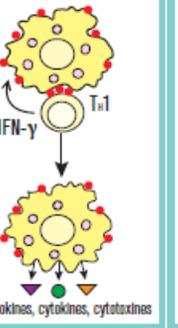
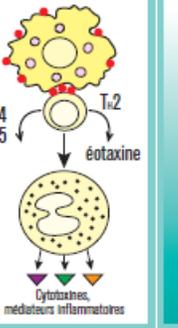
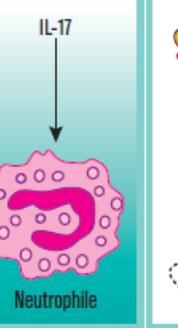
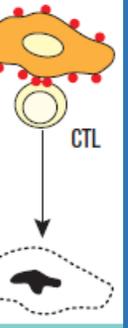
⚡ sp respiratoires, digestifs, CV

RETARDÉE = TOXIDERMIE = LT, PNN, PNE

Délais : jours / semaines

Peau = Erythème fixe, pustules, desquamation

⚡ décollement cutané ou muqueux
atteinte d'autres organes possible...

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

- **HS allergiques immédiate.** Le patient HS allergique s'est sensibilisé aux médicaments et a développé des IgE spécifiques du médicament qui sont responsables de l'accident. La réaction anaphylactique peut alors être sévère mais heureusement elle est rare, seuls 5% des patients hypersensibles aux médicaments sont vraiment allergique



- **HS non allergique: Le patient HS non allergique est sensible à l'effet toxique des médicaments.** En effet les **médicaments sont des produits chimiques appelés xénobiotiques (ce qui est étranger à l'organisme vivant)** et sont donc doués de toxicité et de propriétés inflammatoires. **La sensibilité à l'effet toxique des médicaments dépend des individus (certains sont sensibles à tout, d'autres résistant à tout) et de beaucoup d'autres facteurs comme infections, fièvre, fatigue, stress physique / psychologique.** Ces facteurs abaissent le seuil de sensibilité aux médicaments. Le nombre de médicaments pris par le patient est aussi très important: il existe un effet cumulatif des xénobiotiques « Moins on prend de médicaments, mieux on se porte ».

Hypersensibilités médicamenteuses

HS NON ALLERGIQUES

- Immunité **innée**
- Inflammation **non spécifique**
- **Fréquente** ($1/10^2$)
- > 95%
- **Antibiotiques (Péni), Aspirine et AINS, anesthésiques, produits de contraste, codéine....**

REINTRODUCTION DU MEDICAMENT



PAS D'EVICION ABUSIVE

HS ALLERGIQUES

- Immunité **adaptative**
- Inflammation **spécifique d'antigène**
- **Rare** ($1/10^5$)
- < 5%
- **Tous les médicaments**

CONTRE-INDICATION DU MEDICAMENT



AUTRE MEDICAMENT DE REMPLACEMENT

Identifier les différents
tableaux cliniques

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

Réaction d'hypersensibilité immédiate après prise médicamenteuse

HS IMMÉDIATE

Délais = minutes / heures

Cellules : Mastocytes et basophiles

Symptômes :

Peau +++ (toxidermies)

Respiratoires

digestifs

CV

5%

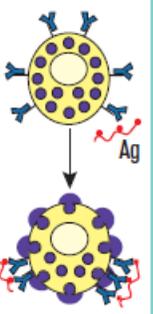
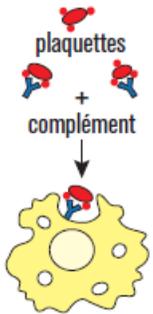
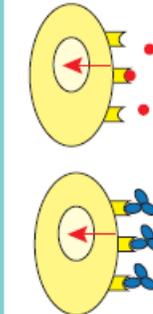
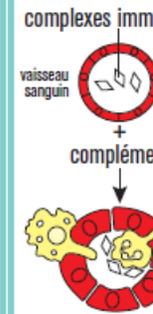
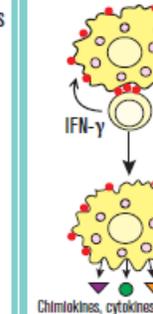
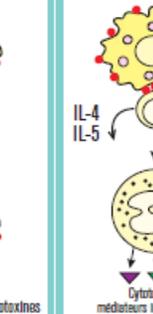
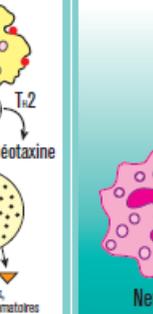
95%

ALLERGIQUE

IgE

NON ALLERGIQUE

non immunologique

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

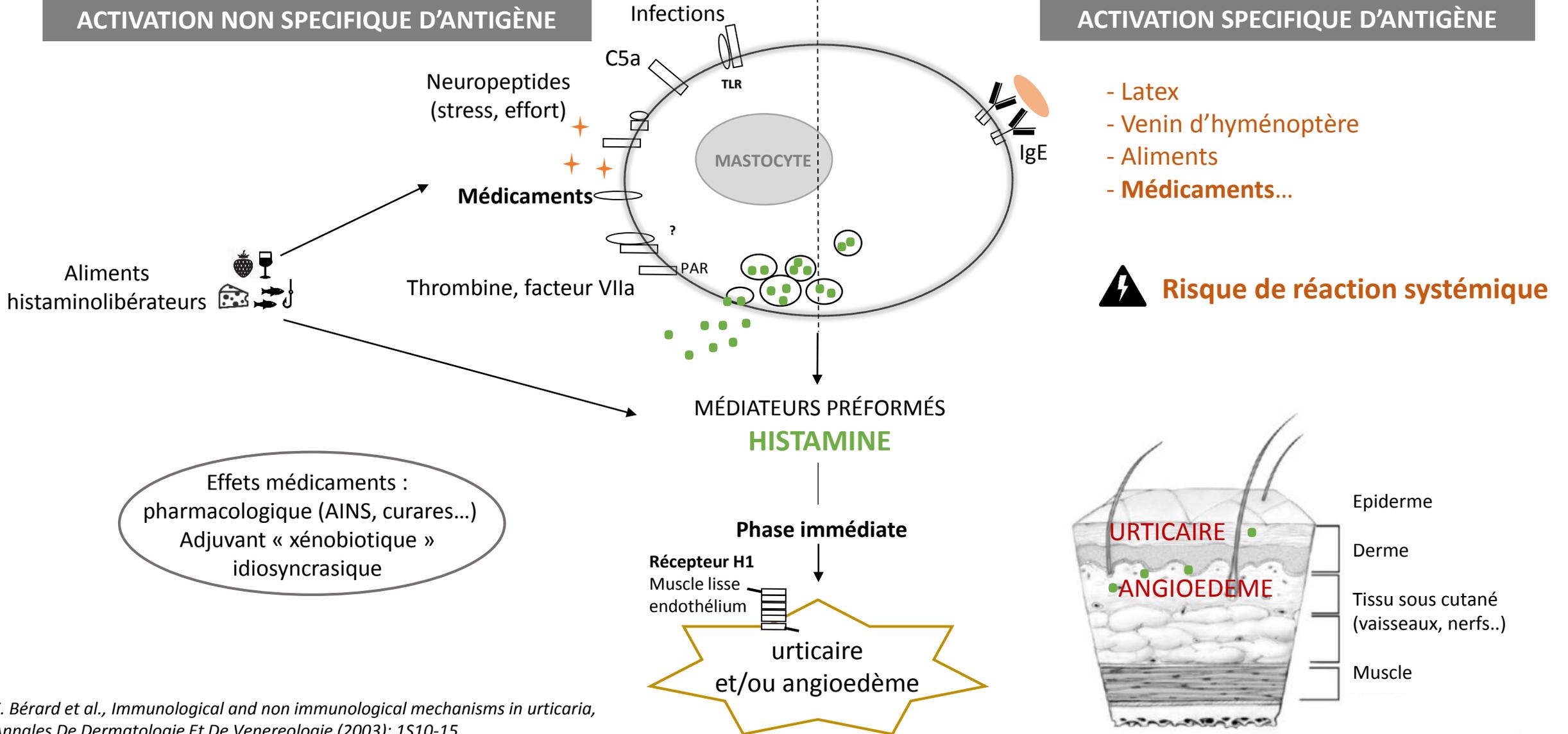
Hypersensibilités immédiates

Immunité innée

ACTIVATION NON SPECIFIQUE D'ANTIGÈNE

Immunité spécifique, adaptative

ACTIVATION SPECIFIQUE D'ANTIGÈNE



Hypersensibilités immédiates

Hypersensibilité non allergique



Uniquement cutané
Jamais grave

Hypersensibilités immédiates

Hypersensibilité non allergique



Uniquement cutané
Jamais grave

Hypersensibilité allergique



Anaphylaxie : rappel des symptômes

Symptômes et fréquence	
Signes subjectifs prodromiques et autres	<ul style="list-style-type: none">• Sensation de malaise, d'angoisse, de chaleur ou de mort imminente• Goût métallique dans la bouche• Prurit palmoplantaire
Signes cutanéomuqueux (84 % des cas)	<ul style="list-style-type: none">• Érythème ou rash cutané• Éruption maculopapuleuse, urticaire superficielle• Urticaire profonde (angio-œdème), souvent mieux visible sur les zones où la peau est fine (paupières, oreilles)• Paresthésies de l'oropharynx• Œdème des lèvres, de la langue ou de la luette• Larmolement, hyperhémie conjonctivale
Signes cardiovasculaires (72 % des cas)	<ul style="list-style-type: none">• Tachycardie, bradycardie (réflexe de Bezold-Jarisch), arythmie, palpitations• Hypotension, collapsus, choc, perte de connaissance• Douleur thoracique, troubles de la repolarisation• Troubles de conduction• Arrêt cardiaque
Signes respiratoires (68 % des cas)	<ul style="list-style-type: none">• Voies aériennes supérieures : rhinorrhée, congestion nasale, toux sèche, éternuements, prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrouement, dyspnée laryngée, stridor• Voies aériennes inférieures : polypnée ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, baisse du débit expiratoire de pointe, gêne thoracique, difficulté à parler• Cyanose, arrêt respiratoire
Signes digestifs (45 % des cas)	<ul style="list-style-type: none">• Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, dysphagie• Régurgitations chez le nourrisson
Signes neurologiques (15 % des cas)	<ul style="list-style-type: none">• Confusion, modification du comportement, irritabilité, céphalées• Agitation, vertige• Somnolence, léthargie chez le nourrisson• Altération de la vigilance, convulsions

Hypersensibilité immédiate : risque d'anaphylaxie

**Evocateurs d'HSNA
si isolés**



Grades	Symptômes cliniques
I	SIGNES CUTANEO-MUQUEUX ISOLES
II	ATTEINTE MULTIVISCERALE MODEREE Tachycardie Hypotension légère Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée Nausées
III	ATTEINTE MULTIVISCERALE SEVERE Angioœdème cervico-facial avec dyspnée État de choc Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme Bronchospasme Trouble de conscience Vomissement, diarrhée
IV	ARRET CARDIOCIRCULATOIRE ET/OU VENTILATOIRE

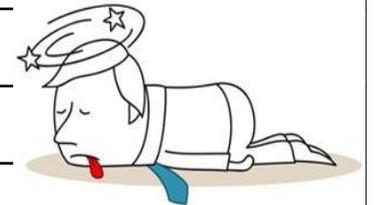


**Evocateurs ++
d'HSIA si présents**

Grades des réactions anaphylactiques selon Ring & Messner

HSI médicamenteuses

	HSI NON ALLERGIQUE	HSI ALLERGIQUE
CHRONOLOGIE	Réaction souvent pluri-médicamenteuse, parfois dès la première exposition	Présence d'anticorps spécifiques => nécessité d'une exposition antérieure à la molécule (sensibilisation)
EFFET CUMULATIF	OUI : Polymédication +/- infection +/- stress...	NON : 1 seul médicament (+/- réaction croisée)
SEUIL DE SENSIBILITE	≠ selon les personnes	Dès dose infime d'antigène
HISTOIRE FAMILIALE	OUI	NON (pas génétique)
DELAIS d'apparition	> 1h	< 2h
DUREE	> 24h	< 24h
AGGRAVATION	NON	OUI au fil des expositions à l'antigène
MOLECULES	AINS, amoxicilline, produits de contraste iodés	N'importe laquelle
TRYPTASE	Pas d'élévation	↑ à 90mn



Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - **Réactions retardées**
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

Hypersensibilités retardées après prise(s) médicamenteuse(s)

RETARDÉE = TOXIDERMIE

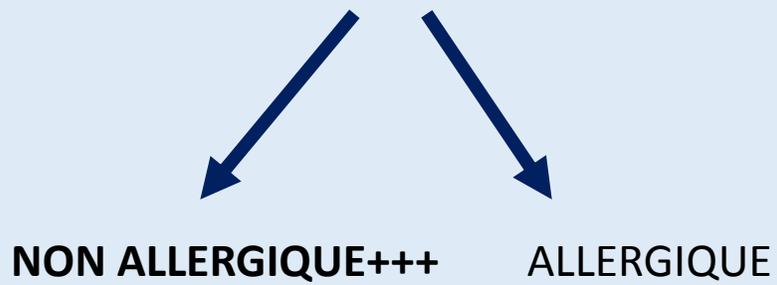
Délais : jours / semaines

Cellules : lymphocytes, PNN, PNE

Symptômes :

Peau : lésions fixes -> décollement

Autres organes



CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
				Chimiokines, cytokines, cytotoxines	Cytotoxines, médiateurs inflammatoires	Neutrophile	CTL
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroidite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis, intradermoréaction (à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AU MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

Hypersensibilités retardées aux médicaments

Devant une toxidermie d'apparition retardée suspecte d'être liée à une prise médicamenteuse

- Il faut éliminer **les diagnostics d'exanthèmes infectieux et surtout viraux (++++ en pédiatrie)**
- Il faut pratiquer **dans certains cas** un bilan allergologique qui permet de différencier les hypersensibilités retardées allergiques, des non allergiques et d'adapter la prise en charge
 - Tests cutanés : Patch-tests et IDR (NON fait si formes bénignes)
 - Tests biologiques : tests de prolifération et/ou d'activation cellulaire
 - Tests de réintroduction dans les formes bénignes

TOXIDERMIES - DEFINITION

EFFET CUTANÉO-MUQUEUX SECONDAIRE A UNE PRISE MÉDICAMENTEUSE

- **Les toxidermies retardées**

- Peu sévères :
 - Hypersensibilités non allergiques
 - Exanthème maculo-papuleux
 - Erythème pigmenté fixe non bulleux
- Sévères :
 - Syndrome de Lyell
 - Syndrome de Steven-Johnson
 - DRESS
 - PEAG

- **De nombreuses autres toxidermies...**

- **Les toxidermies immédiates**

- Peu sévères :
 - Hypersensibilités non allergique
- Sévères :
 - Hypersensibilités allergiques

LES TOXIDERMIES



Severity

Prevalence

SEVERE

1 - TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

MODERATE

2 - DRESS: Drug Rash with Eosino & Systemic symptoms

3 - AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

4 - FDE: Fixed Drug Eruption

5 - Generalized Erythema multiform

6 - Linear IgA Dermatitis

MILD

7 - MPE: Maculo-papular exanthema

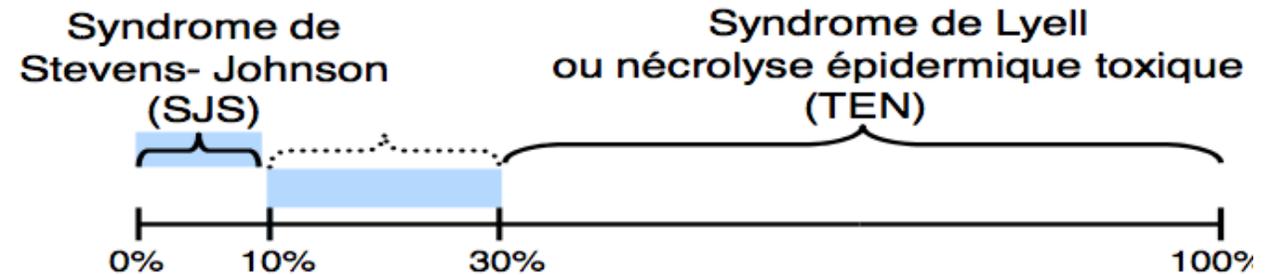
Nécrolyse épidermique toxique (NET ou Syndrome de LYELL) Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)



FIG. 7.



- **Incidence:** 2 cas/million/an.
- **Délai :** 4 à 28 jours
- **Clinique:**
 - Prodromes : syndrome grippal, fièvre élevée
 - Erosions muqueuses (>2 sites)
 - Éruption maculo-papuleuse en pseudo-cocarde (tronc)
 - Décollements cutanés superficiels (S. de Nikolski +)



- **Biologie:**
 - lymphopénie fréquente
 - Troubles hydro-électrolytiques
- **Atteinte viscérale:** rénale, pulmonaire, digestive, foie

- **Evolution**
 - Mortalité : 23% à 6 semaines, 34% à 1 an
 - Complications nombreuses
 - Infectieuses
 - Troubles électrolytiques
 - Importantes séquelles
- **Médicaments imputables (ALDEN)**
 - Non retrouvés 10% des cas (*mycoplasma pneumoniae*)
 - Sulfamides anti-bactériens
 - Allopurinol
 - Carbamazépine
 - AINS
 - Phénobarbital...
- **Recherches génétiques en Europe**
 - HLA B*5801 – Allopurinol
 - HLA B*38 – Lamotrigine ou sulfaméthoxazole
 - HLA B*73 - oxycam

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms



- **Incidence :** 1/10 000
- **Délai :** 8 semaines
- **Clinique :**
 - Prodromes : pharyngite
 - Altération de l'état général, fièvre
 - Œdème du visage et du cou,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
 - Exanthème polymorphe > 50% de la SC
 - Atteinte muqueuse possible
 - Desquamation
- **Biologie :**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles),
 - Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation des Herpes Virus (HHV6, HHV7, CMV, EBV)
- **Atteinte viscérale :** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive

- **Evolution**
 - Mortalité : 2 à 10%
 - Prolongée sur plusieurs mois à 1 an
 - Manifestations d'auto-immunité
- **Médicaments imputables**
 - Anti-épileptiques
 - Mynocycline
 - Allopurinol
 - Dapsone
 - Sulfamides
 - Anti-rétroviraux
 - IPP
- **Physiopathologie discutée**
 - Association d'une hypersensibilité retardée avec une réactivation virale
 - Prédisposition génétique pour certains médicaments (HLA)

PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée



- **Incidence** inconnue
- **Délai** : quelques heures à 21 jours
- **Clinique:**
 - Altération de l'état général, fièvre
 - Eruption pustuleuse des plis sur un fond érythémateux puis extension.
- **Biologie:**
 - Hyperleucocytose à PNN ou PNE
 - Hypocalcémie
- **Atteinte viscérale:** foie, rein
- **Guérison rapide** (7 jours)
- **Mortalité:** 5%

EPF : Erythème Pigmenté Fixe



EPF bulleux

- **Délai** : quelques heures à 2 semaines
- **Clinique** :
 - Plaques arrondies / ovalaires à bordures bien limitées
 - Érythémato-violacées
 - Localisation variable : face, tronc, muqueuses
 - Peut être bulleux : pseudo-Lyell
- **Evolution**:
 - Hyperpigmentation séquellaire
 - Récidives rapide en cas de réintroduction
- **Médicaments imputables** :
 - Paracétamol
 - AINS (oxicams)
 - antibiotiques
- **Physiopathologie**:
 - Lymphocytes T CD8+ mémoires dans l'épiderme
 - Prédisposition génétique (Asie, Afrique > Europe)

Erythème polymorphe majeur



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT spécifiques du médicament
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
 - Altération de l'état général, fièvre
 - Lésions en cocardes avec atteinte acrale fréquente
 - atteinte muqueuse dans 50-65% des cas
- **Biologie:** non spécifique
- **Atteinte viscérale:** toutes muqueuses possibles
- **Histologie:** décollement sous épidermique
- **Médicaments :** AINS, antibiotiques
 - Etiologie infectieuse le plus souvent HSV et *Mycoplasma pneumoniae*
- **Guérison :** lente (1 à 3 semaines)
- **Mortalité:** non connue

Dermatose à IgA linéaire médicamenteuse



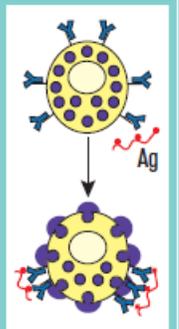
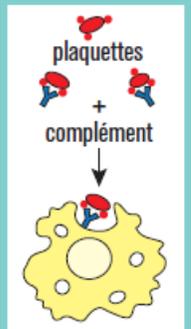
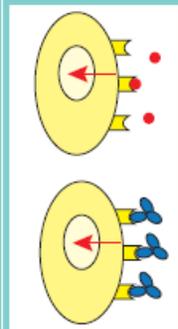
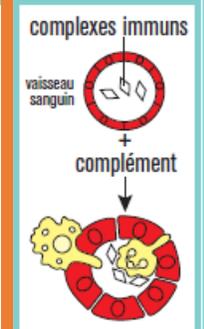
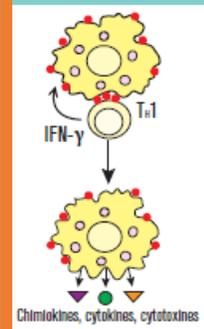
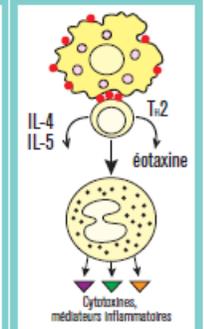
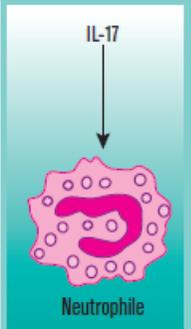
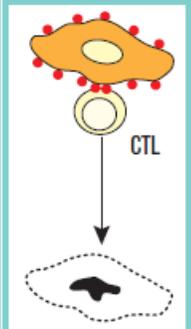
- **Physiopathologie** : non connue
- **Incidence** : inconnue
- **Délais** : 1 à 21 jours
- **Clinique** :
 - Dermatose prurigineuse
 - Bulles tendues en peau érythémateuse ou urticarienne
 - Disposition en rosette prédominant dans les régions péribuccales et génitales
- **Biologie (IFI)** : IgA1 anti collagène VII et BP 180
- **Atteinte viscérale**: rare
- **Histologie (IFD)**: dépôts linéaires IgA +/- C3 en péri lésionnel
- **Médicaments** : AINS, antibiotiques, vancomycine, IEC
- **Guérison** : 5 semaines
- **Mortalité** : non connue

Toxidermie érythémateuse - Exanthèmes



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
 - Fièvre possible
 - Eruption maculo-papuleuse prurigineuse parfois bulleuse
 - Début au niveau des plis puis extension, jusqu'à l'érythrodermie
- **Biologie :** hyperéosinophilie
- **Atteinte viscérale:** rein, foie
- **Histologie :** infiltrat dermique lymphocytaire et à éosinophiles, vacuolisation de la membrane basale, nécrose kératinocytaire, exocytose lymphocytaire, spongieuse.
- **Médicaments :** pénicillines, sulfamides, céphalosporines, antituberculeux, anticomitiaux, allopurinol, sel d'or, captopril, AINS, phénothiazine
- **Guérison :** 1 à 3 semaines avec desquamation
- **Mortalité :** non connue

Hypersensibilités semi-retardées après prise(s) médicamenteuse(s)

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

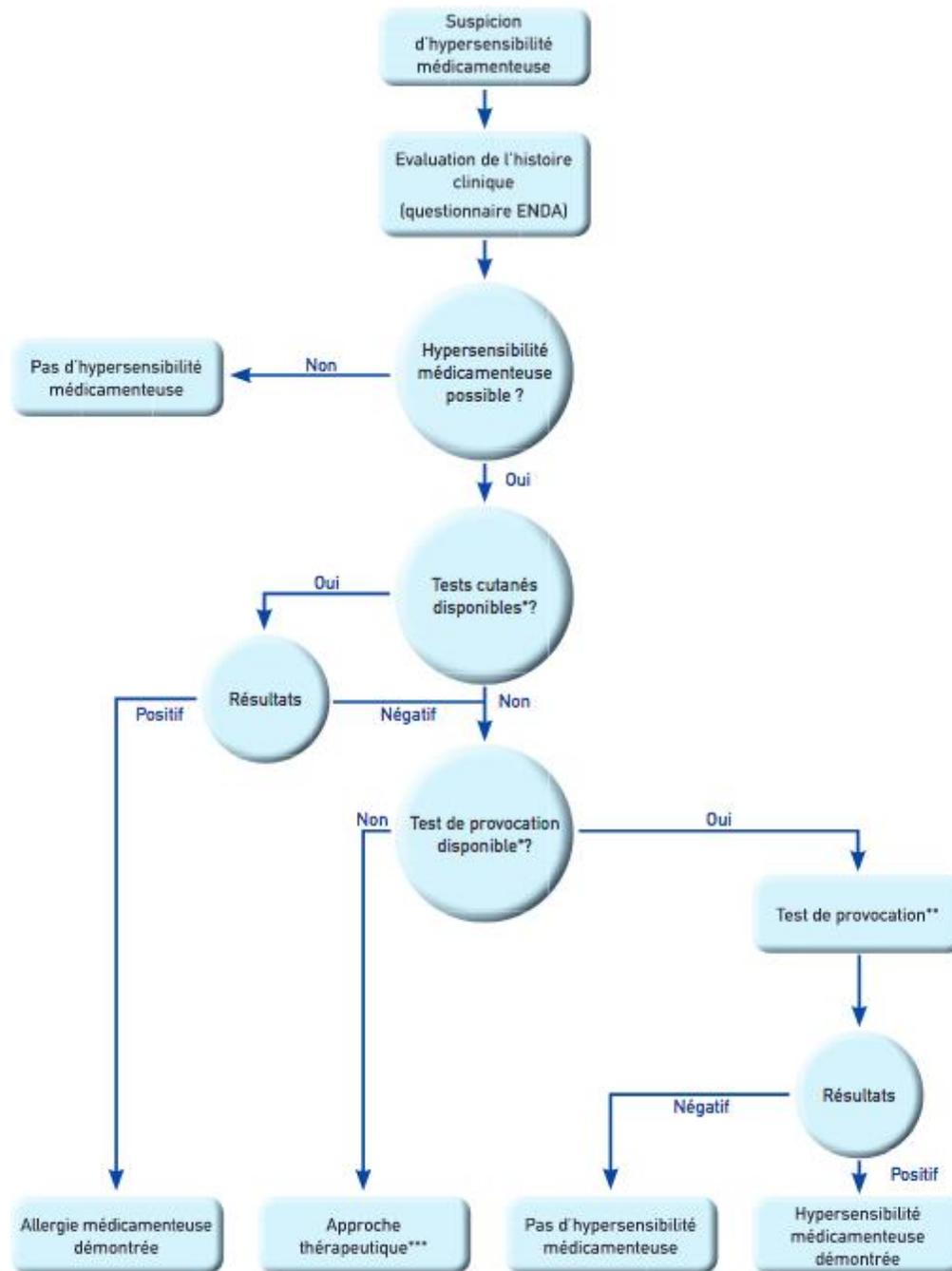
Maladie pseudo sérique



- = serum sickness-like reaction (SSLR)
- Réaction immuno-allergique systémique avec urticaire
- Enfants < 5ans
- **Clinique:**
 - Urticaire entre le 5e et le 8e jour après l'exposition à l'allergène +/- angioœdème et syndrome de fuite capillaire
 - Fièvre
 - Polyarthralgies (+/--arthrite), parfois néphropathie.
- **Biologique:** hyperéosinophilie sanguine et parfois une consommation du complément
- Les formes mineures sont sous-estimées
- **Histologie:** vascularite leucocytoclasique
- **Médicaments:** antibiotiques BL: ++ Cefaclor (C1G)
- L'arrêt du médicament s'impose.
- La corticothérapie systémique est parfois discutée / +/-AINS
- **Durée:** 8-10 jours

Diagnostic d'une hypersensibilité médicamenteuse

Algorithme



Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - **Histoire clinique**
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

Histoire clinique : interrogatoire rigoureux

- Nature des symptômes présentés, localisation (avec photos), évolution
- Nature du ou des médicament(s)
- Délai d'apparition des symptômes après exposition allergénique
 - Réaction immédiate
 - Réaction +/- retardée
- Recherche de **signes de gravités** : rapidité d'extension, fièvre, atteinte des muqueuses, bulles, décollement...
- Durée des symptômes
- Recherche de diagnostics différentiels (+++++)



Recueil des informations (consensus international sur l'allergie médicamenteuse)

ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR : Nom: _____ Centre: _____ Date: _____

PATIENT : Nom: _____ Date de naissance: _____ Age: _____ ans Poids: _____ kg
Profession: _____ Origine ethnique: _____ Sexe: M F Taille: _____ cm

PLAINTES ACTUELLES : _____

REACTION MÉDICAMENTEUSE : 1) par rapport au 1er jour 2) par rapport à dernière prise

1) _____ Date de la réaction: _____ Chimiotypage: _____

2) _____

3) _____

4) _____

5) _____

6) _____

SYMPTÔMES CUTANÉO-MUQUEUX :
 Angioedème \rightarrow localisation: _____
 Conjonctivite
 Exanthème urticarien Exanthème maculopapuleux Exanthème maculeux
 Erythème papuleux fixe
 Prurit local
 Perle \rightarrow Type de plaquette: palpable intracutané
 Ataxie vésiculaire
 Pustules érythémateuses aiguës généralisées
 Syndrome de Stevens-Johnson / Erythème multiforme
 Ulcères
 Vascularite réactionnelle
 Autres (préciser morphologie et localisation): _____

SYMPTÔMES GASTRO-INTestinaux :
 Diarrhée
 Ulcères gastro-intestinaux
 Nausées, vomissements
 Autres (préciser): _____

SYMPTÔMES RESPIRATOIRES :
 Dyspnée \rightarrow DEP ou VEMS
 Rhinite
 Rhinorrhée
 Otitite
 Otite moyenne
 Sinusite
 Bronchospasme
 Toux
 Autres (préciser): _____

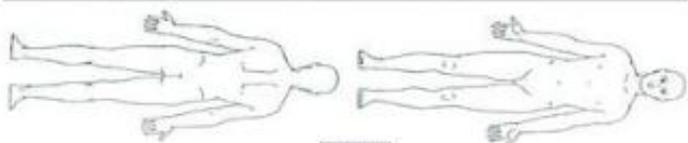
SYMPTÔMES PSYCHIQUES :
 Agitation / État de panique
 Hypertension
 Nausée
 Sècheresse
 Vertige
 Autres (préciser): _____

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : _____

FACTEURS FAVORISANTS :
 Infections virales Diphtérie Autres: _____
 Fièvre
 Phénomène de cross-presentation ? Non Oui Ne sait pas
 Stress
 Exercice
 Autres (préciser): _____

ÉVÉNEMENTS ASSOCIÉS : _____

LOCALISATION DES LÉSIONS ET ÉVOLUTION : (à reporter les chiffres ou contours diffusés si plusieurs réactions)



SYMPTÔMES ASSOCIÉS :
 Asthénie-Malaise \rightarrow Localisation: _____
 Douleur articulaire \rightarrow Localisation: _____
 Fièvre: _____ °C
 Lymphadénopathie \rightarrow Localisation: _____
 Oedème: _____ Localisation: _____
 Perte de connaissance
 Autres (préciser): _____

SYMPTÔMES CARDIO-VASCULAIRES :
 Arythmie
 Collapse
 Hypotension \rightarrow Pression artérielle: _____ mmHg
 Tachycardie \rightarrow Poids: _____ min
 Autres (préciser): _____

IMPLICATION D'AUTRES ORGANES :
 (ex. neuropathie périphérique, ataxie posturale, cytopénie, hépatite, ...)

MÉDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLÈME : _____

MÉDICAMENTS SUSPECTÉS :

Nom générique du médicament / adjuvant / indication	Dose quotidienne / Voie / Durée du traitement	Intervalle prise / réaction	Prise antérieure de ce(s) médicament(s) <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui \rightarrow Symptômes: _____
1. _____	_____ mg / _____	_____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui \rightarrow Symptômes: _____
2. _____	_____ mg / _____	_____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui \rightarrow Symptômes: _____
3. _____	_____ mg / _____	_____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui \rightarrow Symptômes: _____
4. _____	_____ mg / _____	_____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui \rightarrow Symptômes: _____
5. _____	_____ mg / _____	_____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui \rightarrow Symptômes: _____
6. _____	_____ mg / _____	_____	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui \rightarrow Symptômes: _____

Evénements associés : Traitement de l'épisode aigu Pas de traitement Consultation externe Hospitalisation

Arrêt des médicaments suspects N° _____

Antibiotiques locaux oraux systémiques \rightarrow précéder: _____

Corticostéroïdes locaux oraux systémiques \rightarrow précéder: _____

Bronchodilatateurs locaux systémiques \rightarrow précéder: _____

Traitement de choc: adréaline morphine autres: _____

Réduction simple de dose de: _____

Changement de médicament pour: (type) _____

Autre (préciser): _____

MÉDICAMENTS EN COURS : Antibiotiques: _____ Prébiotiques: _____
 Autres médicaments: _____

HISTOIRE PERSONNELLE :

1) Y A-T-IL DES SYMPTÔMES SIMILAIRES OBSERVÉS SANS PRISE DU MÉDICAMENT INCRIMINÉ ? Oui Non Ne sait pas

2) ANCIENNEMENT :
 Asthme Auto-immunité (rhumatisme, Lupus, etc) Urticaire pigmentaire / mastocytose
 Polype naso-sinusal Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin, ...) Ulcères chroniques
 Microcristallin Cholestérol élevé HIV positif
 Diabète Foie: _____ Rein: _____
 Autre (préciser): _____

3) MALADIES AFFÉCTÉES : (ex. polyposis, dermatite atopique, allergie alimentaire, allergie aux venins d'hyménoptères, allergie au latex, etc.)

4) RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE PRÉCÉDENTES CHIRURGIES : (préciser le nombre, avec/ sans réaction)
 Dentaire: _____ Pas de réaction
 Anesthésie loco-régionale: _____ Pas de réaction
 Anesthésie générale: _____ Pas de réaction

5) RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS : (préciser)
 Polio Tétanos
 Rubéole Rougeole Hépatite B Diphtérie Autres: _____

HISTOIRE FAMILIALE :
 Allergie / Allergies médicamenteuses: _____

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions fébriles chez l'enfant

Bilan allergologique : les tests cutanés

- Seuls les médicaments indispensables au patient seront testés
- Il ne faut pas faire de tests prédictifs
- Tests effectués au moins **6 à 8 semaines après l'accident allergique** mais dans les mois qui suivent. Au-delà la sensibilité cutanée s'atténue progressivement, sauf pour les curares
- **Un test cutané négatif n'élimine pas une allergie**
- **Le test de provocation orale (TPO) reste « l'étalon or » de l'allergie médicamenteuse**

Tests cutanés validés pour...

- Bétalactamines
- Anesthésiques généraux
- Anesthésiques locaux
- Produits de contraste iodés
- Héparine...

Position Paper

Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper



K. Brockow^{1,*}, L. H. Garvey², W. Aberer³,
M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵,
M. B. Bilo⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B.
Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J.
R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹²,
M. Grosber¹, J. Gool¹³, C. Lombardo⁹,
P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbech², S. Nasser¹⁵,
M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷,
K. Scherer⁷, B. Schnyder¹⁸, S. Testi¹⁰, M.
Torres⁸, A. Trautmann¹⁹, I. Terreehorst²⁰
and The ENDA/EAACI Drug Allergy Interest
Group

Article first published online: 25 APR 2013

DOI: 10.1111/all.12142

© 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by
John Wiley & Sons Ltd

Issue



Allergy

Volume 68, Issue 6, pages
702–712, June 2013

Accessible en ligne
dans son intégralité

Bétalactamines

Table 1 Nonirritating test concentrations for betalactam antibiotics

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzylopenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

For this and all following tables: SPT, skin prick test; IDT, intradermal test; PT, patch test.

Anesthésiques généraux

Table 2 Nonirritating test concentrations for perioperative drugs

DRUG	SPT		IDT		
Generic name	Undiluted concentration (mg/ml)	Dilution	Maximum concentration (mg/ml)	Dilution	Maximum concentration (mg/ml)
Thiopental	25	Undiluted	25	1/10	2.5
Propofol	10	Undiluted	10	1/10	1
Ketamine	10	Undiluted	10	1/10	1
Etomidate	2	Undiluted	2	1/10	0.2
Midazolam	5	Undiluted	5	1/10	0.5
Fentanyl	0.05	Undiluted	0.05	1/10	0.005
Alfentanil	0.5	Undiluted	0.5	1/10	0.05
Sufentanil	0.005	Undiluted	0.005	1/10	0.0005
Remifentanil	0.05	Undiluted	0.05	1/10	0.005
Morphine	10	1/10	1	1/1000	0.01
Atracurium	10	1/10	1	1/1000	0.01
Cis-atracurium	2	Undiluted	2	1/100	0.02
Mivacurium*	2	1/10	0.2	1/1000	0.002
Rocuronium	10	Undiluted	10	1/200	0.05
Vecuronium†	4	Undiluted	4	1/10	0.4
Pancuronium†	2	Undiluted	2	1/10	0.2
Suxamethonium*	50	1/5	10	1/500	0.1

Autres médicaments

Table 3 Nonirritating test concentrations for selected other drugs and drug classes

Drug or drug class	SPT	IDT	Patch
Anticoagulants			
Heparins*	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Heparinoids†	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Platinum salts			
Carboplatin	10 mg/ml	1 mg/ml	NA
Oxaliplatin	1 mg/ml	0.1 mg/ml	NA
Cisplatin	1 mg/ml	0.1 mg/ml	NA
NSAIDs			
Pyrazolones‡	Powder	0.1 mg/ml	10%
Coxibs§	Powder		10%
Other NSAIDs¶	Powder	0.1 mg/ml	10%
Biologicals			
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	Undiluted
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	NA
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml	NA
Omalizumab	1.25 µg/ml	1.25 µg/ml	NA
Others			
Local anaesthetics	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Iodinated contrast media	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Gadolinium chélates	Undiluted	1/10 diluted	NA
Patent blue	Undiluted	1/10 diluted	NA
Methylene blue		1/100 diluted	
Fluorescein	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Proton pump inhibitors**	Undiluted	40 mg/ml	10%
Anticonvulsants††	NA	NA	10%
Chlorhexidine digluconate	5 mg/ml	0.002 mg/ml	1%

Tests cutanés non validés

Table 4 Drugs for which the value of skin tests has not adequately been demonstrated

Antihypertensive drugs

Biologicals other than anti-TNF preparations and omalizumab

Hormones, corticosteroids and insulins

Nonbetalactam antibiotics

Nonplatinum chemotherapeutics

NSAIDs other than pyrazolones for immediate reactions

Opioids

Sera, immunoglobulins and vaccines

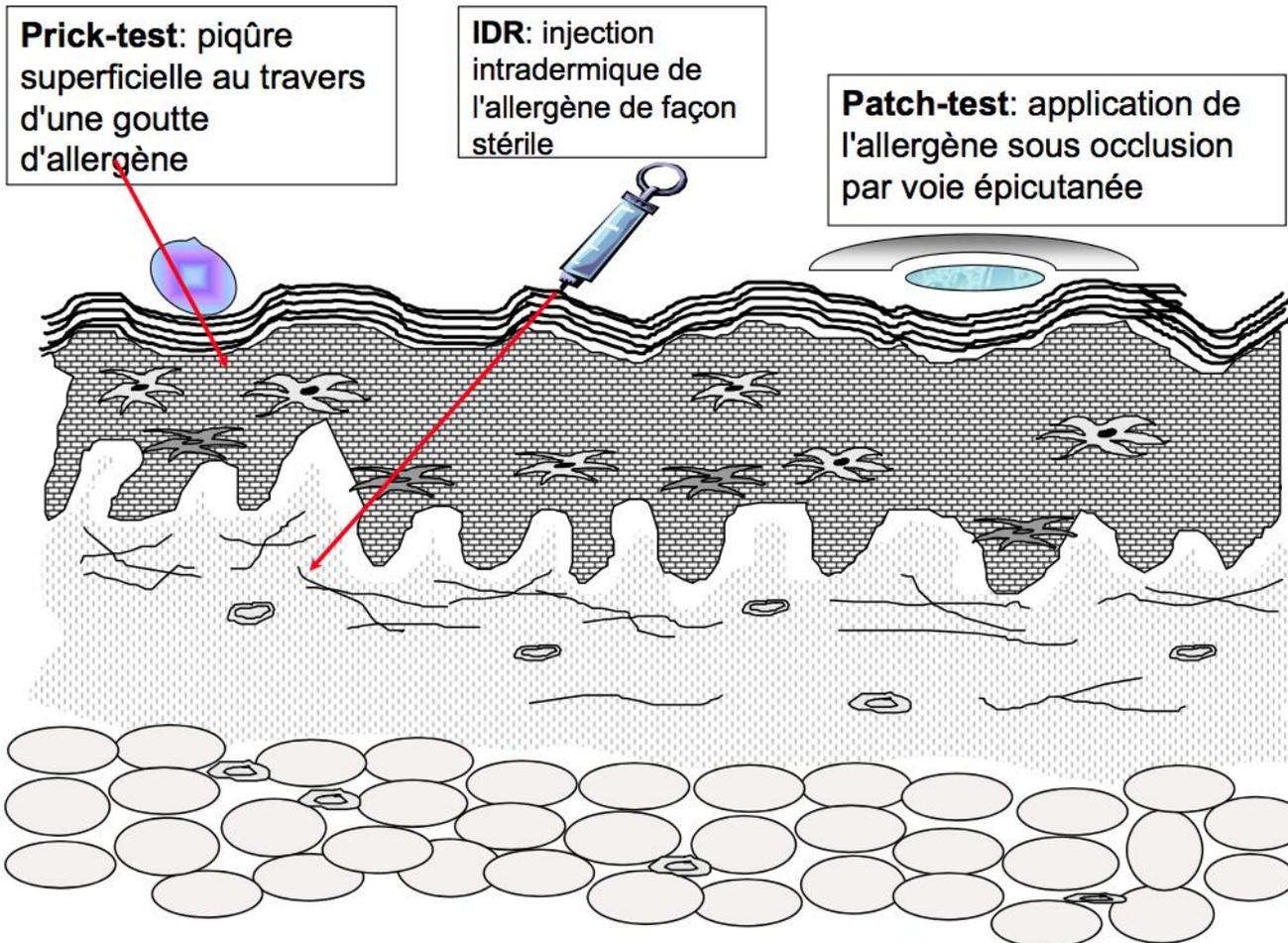
NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Bilan allergologique de l'anaphylaxie

- Au moins **6 semaines après l'accident**
- **Une réaction anaphylactique est d'autant plus suspecte d'être allergique que le délai d'apparition des symptômes est court et que la durée des symptômes est brève**
- Les tests cutanés à lecture immédiate à la recherche d'IgE spécifiques du médicament suspect
 - **Prick test** lus à 20mn comparés à des témoins + /- : Non fait en pédiatrie du fait du risque infime de réactions systémique avec IDR
 - **IDR** pratiquées avec le médicament suspect dans **sa forme injectable** à des concentrations variables et progressivement croissantes selon la gravité de l'accident initial et les recommandations: lecture à 20mn

Diaferio L, Chiriac AM, et al. Skin tests are important in children with β -lactam hypersensitivity, but may be reduced in number. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019

Les techniques



PRICK-TESTS



Non fait chez l'enfant car risque
anaphylactique des IDR
extrêmement faible chez l'enfant

SAUF en cas de réaction
anaphylactique sévère



IDR :
Papule
4,5 à 5,5mm



10 recommandations pour réaliser les IDR médicamenteuses selon le groupe ENDA/EAACI

1. IDR faites avec des **médicaments injectables** à usage humain (pas de comprimés écrasés dans les IDR !)

IDR contre-indiquées en cas de toxémie grave

2. Utiliser une seringue à tuberculine de 0,5 ou 1ml avec une taille d'aiguille de 25, 27 ou 30mm



3. Technique d'injection

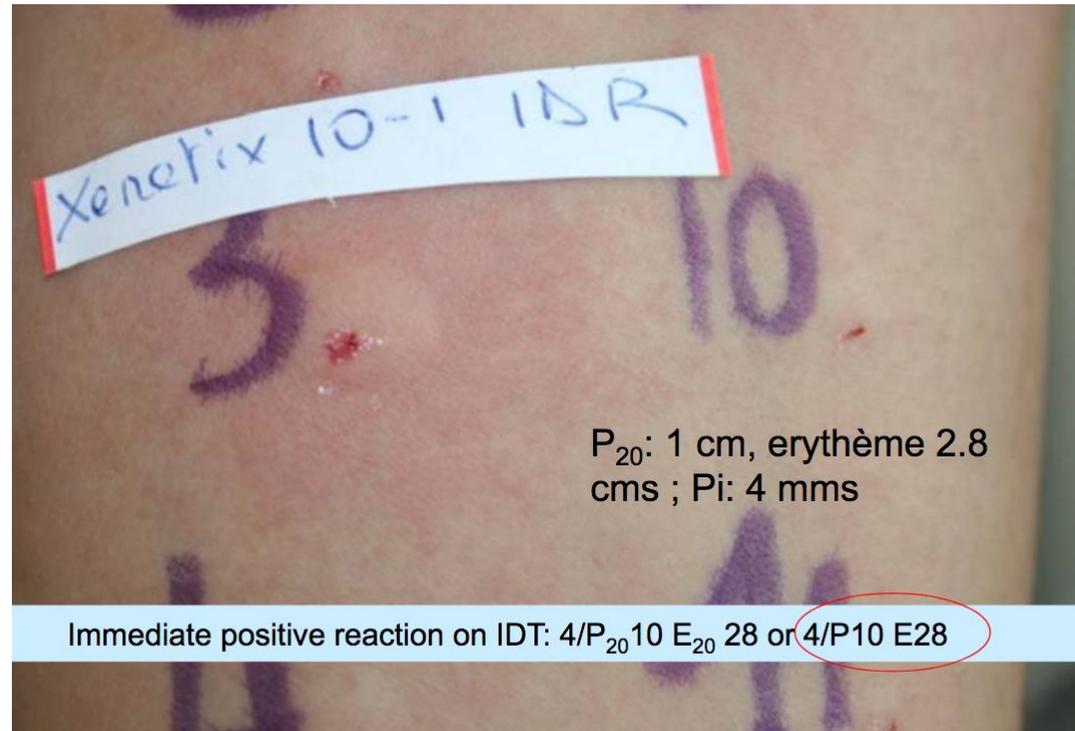
- Remplir la seringue avec la solution à tester
- Changer d'aiguille (facultatif)
- Tapoter le corps de la seringue pour chasser les bulles d'air jusqu'au bout de l'aiguille
- Expulser les bulles d'air et le volume en excès avec le piston pour le placer sur la graduation **0,02 ml**
- Bien placer l'aiguille tangentielllement dans le derme superficiel, orifice en haut
- Injecter lentement tout le liquide de la seringue
- L'injection doit provoquer une papule en « peau d'orange »



4. Contrôle : Après injection de 0,02ml, la papule après injection (Pi) doit mesurer entre 4,5 et 5,5mm
5. Informations et mesure de la Pi
 - Faire un contrôle négatif avec sérum physiologique ou solution de dilution
 - Noter le nom du produit injecté et le site d'injection
 - Mesurer le diamètre de la Pi et de l'éventuel érythème périphérique
6. Si la papule n'est pas ronde, mesurer la longueur (L) et la largeur (l) et $P = (L + l)/2$
7. Lecture des IDR à 20mn
 - Mesurer la papule appelée P20
 - Et l'érythème périphérique appelé E20



8. Rapporter les résultats comme suit : Pi/P20 E20



9. Critères de positivité

- À 20 mn l'IDR est considérée positive seulement si le diamètre de la papule (P20) est **$\geq \text{Pi} + 3 \text{ mm}$**
- Et s'il y a un érythème périphérique (E20) : pas d'érythème, pas de positivité

10. Lecture retardée des IDR

- Pour les réactions retardées, la mesure des réactions doit être faite à 24h ou plus (préciser le délai)
- IDR considérée positive s'il existe une infiltration érythémateuse sur le site d'injection
- IDR avec héparine et corticoïdes : lecture à J3 ou J7



Prick, IDR et traitements : recommandations

- Prick-test et IDR à lecture immédiate
 - Arrêt des anti-histaminiques 4 à 7 jours avant
 - La réactivité cutanée peut être altérée par les : corticoïdes, psychotropes, dermocorticoïdes, les pathologies générales comme le diabète et l'insuffisance rénale
- IDR à lecture retardée
 - Pas arrêts des antihistaminiques
 - Arrêt des corticoïdes
 - Dermocorticoïdes : 7 jours avant pour faibles, 1 mois avant pour forts
 - Corticoïdes oraux > 20mg/j : 7j avant si cure courte (5 à 10j) et 1 mois avant si corticothérapie au long cours

Principe de dilutions

Dilutions	Médicament (ml)	Solution pour préparation injectable
1/10	1ml	9ml
1/2	1ml	1ml
1/3	1ml	2ml
1/4	1ml	3ml
1/5	1ml	4ml
1/6	1ml	5ml
.....

Matériel

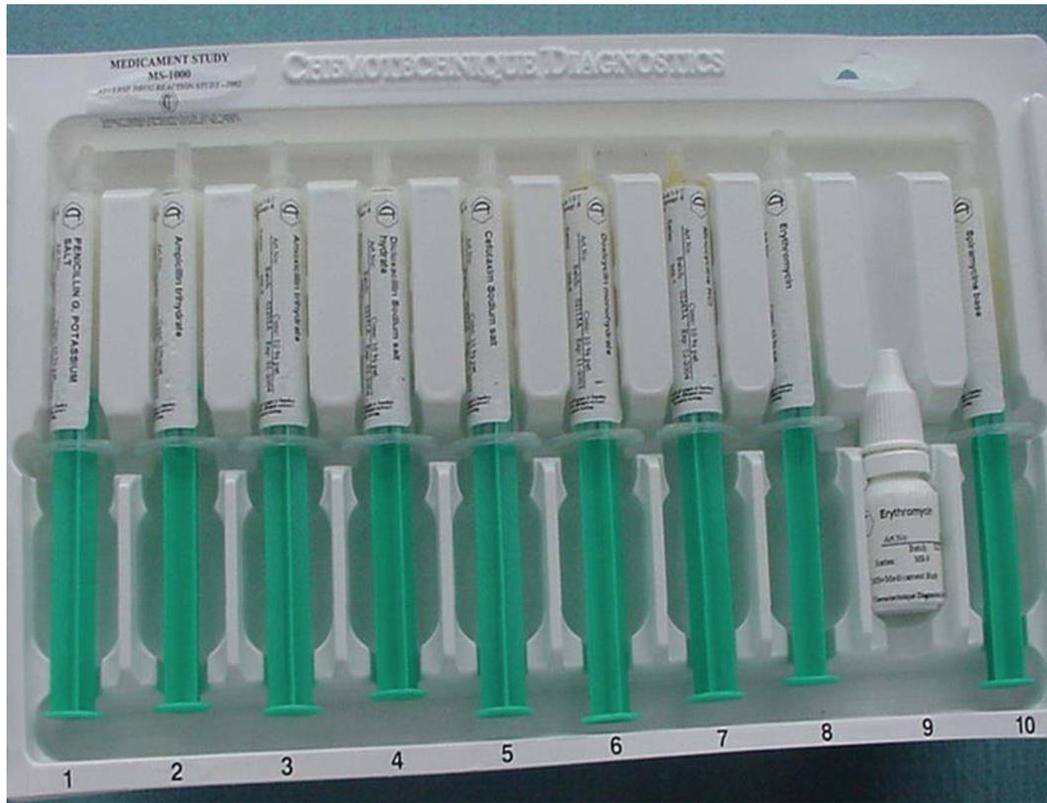
- Seringues tuberculiques de 0,5 ou 1ml (graduées au 1/100 de ml)
- Aiguilles de taille : 25 ou 27 ou 30
- Flacons de 1,8ml ou 4,5ml



Bilan allergologique d'une réaction retardée

- Au moins **4 à 6 semaines après l'accident**
- Les réactions retardées surviennent quelques heures à quelques semaines après la prise médicamenteuse
- Le bilan allergologique permet de différencier hypersensibilité retardée allergique et non allergique et de proposer au patient des alternatives thérapeutiques
- Tests cutanés
 - **Patch-tests lus à 48 et 72 heures**
 - **IDR à lecture retardée, 24 heures ou plus (noter le délai)**
 - Ces tests ne sont validés que pour certains médicaments

Matériel patch tests



Réaction retardée à amoxicilline/acide clavulanique



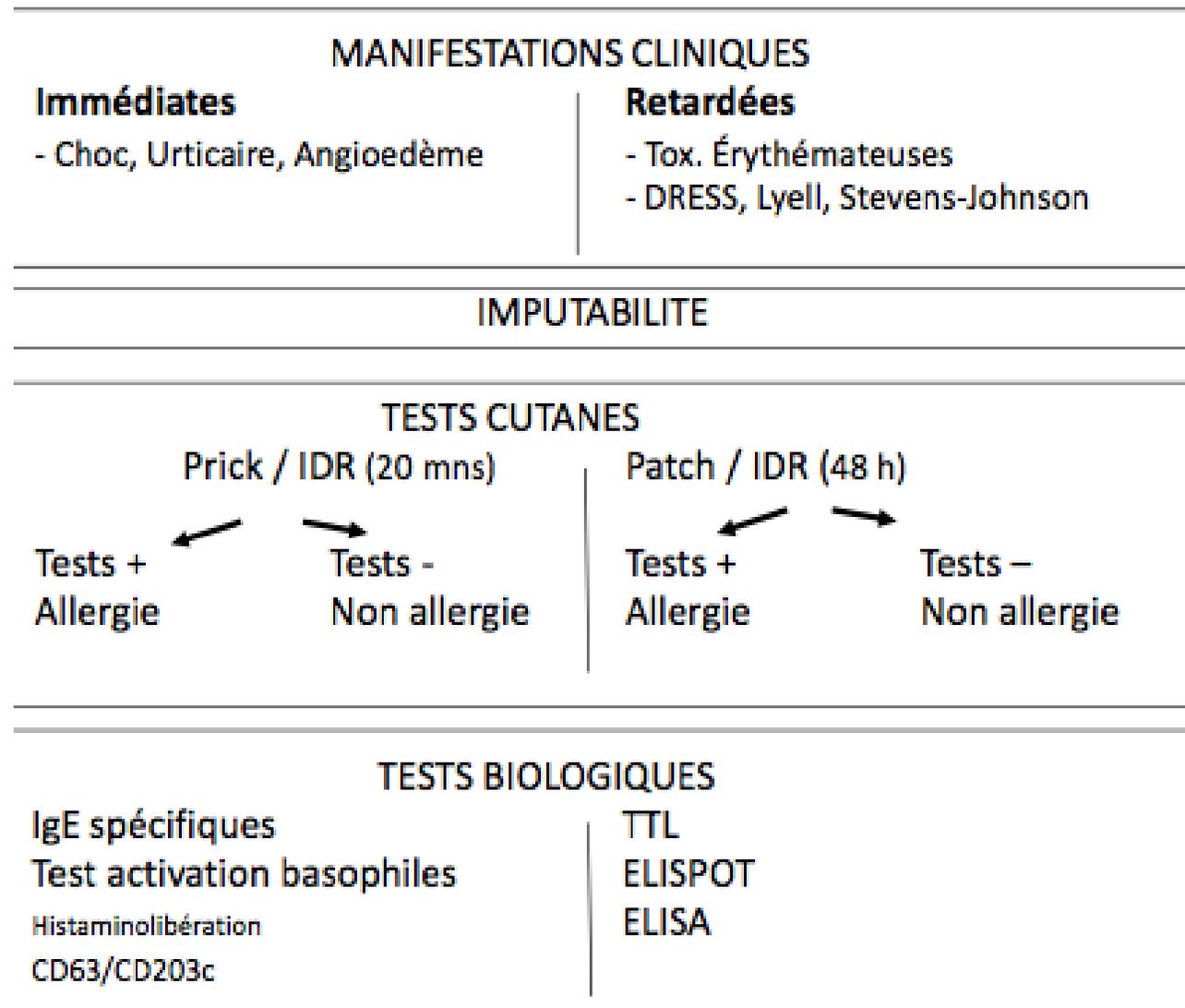
Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - **Tests biologiques**
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

Examens biologiques à disposition

- HS médicamenteuses immédiates allergiques
 - **Dosage d'IgE sériques** spécifiques pour le latex, les curares et certaines bêtalactamines (amoxicilline, ampicilline, péni V, péni G). Spécificité (96%) mais sensibilité faible (46%)
 - **Test d'activation des basophiles** (incuber le sang des patients avec l'allergène puis détecter les basophiles activés) : spécificité 79 à 96% et sensibilité 22 à 55%
- HS médicamenteuses retardées allergiques
 - **Tests de transformation lymphoblastique**
 - **ELISPOT**
 - **ELISA**

En résumé



Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - **Tests de provocation médicamenteuse**
- Particularités des éruptions fébriles chez l'enfant

Test de provocation (TPO)

- En cas de tests cutanés négatifs ou de réaction retardée bénigne sans test préalable (en pédiatrie)
- Soit avec le médicament en cause en l'absence de réaction sévère, soit avec un médicament de remplacement qui a donné des tests négatifs également
- TPO selon des modalités de doses propres à chaque médicament
- **TPO reste la référence pour exclure de manière formelle une allergie**

Indications du test de provocation

1. **Éliminer la responsabilité d'un médicament quand l'histoire clinique est peu suggestive**
2. **Éliminer les réactions croisées** (péni-céphalo / AINS-inhCOX2)
3. Réintroduire une autre famille de médicaments chez un patient allergique qui ne peut plus se traiter

Contre-indications du test de provocation médicamenteux

- **Pustulose exanthématique généralisée**
- **Stevens Johnson, Lyell**
- **DRESS**
- **Vascularite**
- **Manifestations spécifiques d'organes : sang, foie, pancréas, rein, poumon**
- **Anaphylaxies sévères (cardio-respiratoire)**
- **Maladies auto-immunes médicamenteuses : pemphigus, lupus érythémateux**

Interprétation d'un test de provocation

Faux négatif

- Médicaments anti-allergiques
- Co-facteurs manquants
(co-médication, infection virale, exercice physique, ...)
- Exposition trop courte
- Dosage trop faible
- Intervalle trop court ou trop long

Faux positif

- Symptômes subjectifs
 - pré-existence d'une urticaire
 - présence de médicament aggravant
-

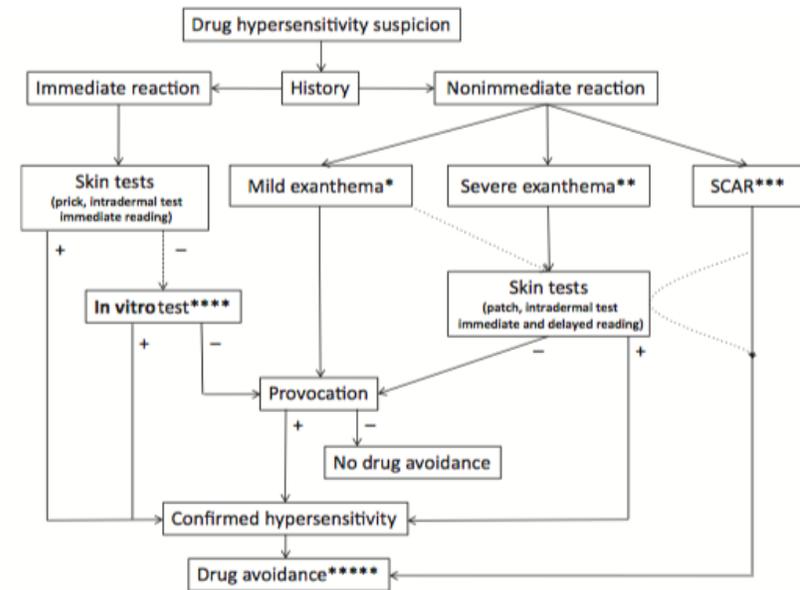
Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- **Particularités des éruptions fébriles chez l'enfant**
 - Bétalactamines
 - Eruptions cutanées non allergiques

Particularités chez l'enfant

Particularités pédiatriques

- Pour les rash maculo papuleux bénin ou urticaire retardée isolée :
 - → **NE PAS FAIRE DE TEST AU PRÉALABLE** (Pas nécessaire devant Se et Sp insuffisantes)
 - → **FAIRE DIRECTEMENT LE TPO en 1 seule dose à l'hôpital et surveillance 30 min à 3 heures = TPO en consultation à l'HFME**



* Non severe uncomplicated exanthemas. If there is any doubt, skin tests should be performed before drug provocation test

** More severe exanthemas, such as those with high extent and density of skin lesions and long duration, complications or danger signs.

*** Acute generalized exanthematous pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens–Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. In specific cases, skin tests may be considered for identification of culprit among several used drugs

**** Validated in vitro tests recommended before skin tests if history of severe reactions or if skin tests are not possible or refused. They may confirm hypersensitivity only together with convincing history and/or other tests. Practically, specific IgEs are mainly used for suspicion of hypersensitivity to BL antibiotics or NMBAs .

*****In selected cases consider drug desensitization (e.g. in cystic fibrosis)

Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group

E. R. Gomes¹, K. Brockow², S. Kuyucu³, F. Saretta⁴, F. Mori⁵, N. Blanca-Lopez⁶, H. Ott⁷, M. Atanaskovic-Markovic⁸, M. Kidon⁹, J.-C. Caubet¹⁰ & I. Terreehorst¹¹ on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

Eruptions cutanées sous bêtalactamines chez l'enfant

An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures

Natalia Blanca-Lopez¹ | Marina Atanaskovic-Markovic² | Eva R. Gomes³ |
Mona Kidon⁴ | Semanur Kuyucu⁵ | Francesca Mori⁶ | Ozge Soyer⁷ |
Jean-Christoph Caubet⁸

¹Allergy Unit, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain

²Faculty of Medicine, University Children's Hospital of Belgrade, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³Allergy Unit, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

⁴Safra Children's Hospital and the Clinical Immunology, Angioedema and Allergy Unit, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Faculty of Pediatric Medicine, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁵Department of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey

⁶Allergy Unit, Department of Pediatric, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

⁷Department of Pediatric Allergy, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

⁸Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Correspondence

Jean-Christoph Caubet, Pediatric Allergy

Abstract

Beta-lactam (BL) allergy suspicion is common in children and constitutes a major public health problem, with an impact on patient's health and on medical costs. However, it has been found that most of these reactions are not confirmed by a complete allergic workup. The diagnostic value of the currently available allergy tests has been investigated intensively recently by different groups throughout the world. This has led to major changes in the management of children with a suspected BL allergy. Particularly, it is now well accepted that skin tests can be skipped before the drug provocation test in children with a benign non-immediate reaction to BL. However, there is still a debate on the optimal allergic workup to perform in children with a benign immediate reaction. In addition, management of children with severe cutaneous adverse drug reactions remains difficult. In this review, based on a selection of the most relevant studies found in the literature, we will review and discuss the diagnosis of different forms of BL allergy in children.

KEYWORDS

beta-lactam allergy, children, immediate reactions, non-immediate reactions

**Recommandations de PEC des
HS aux betalactamines chez
l'enfant**

Management of allergy to penicillins and other beta-lactams

R. Mirakian *et al. Clin Exp Allergy* 2015; 45: 300-327

Pénames:

pénicillines, tazobactame, sulbactame

Céphèmes:

céphalosporines 1-2-3...G

Oxapénames:

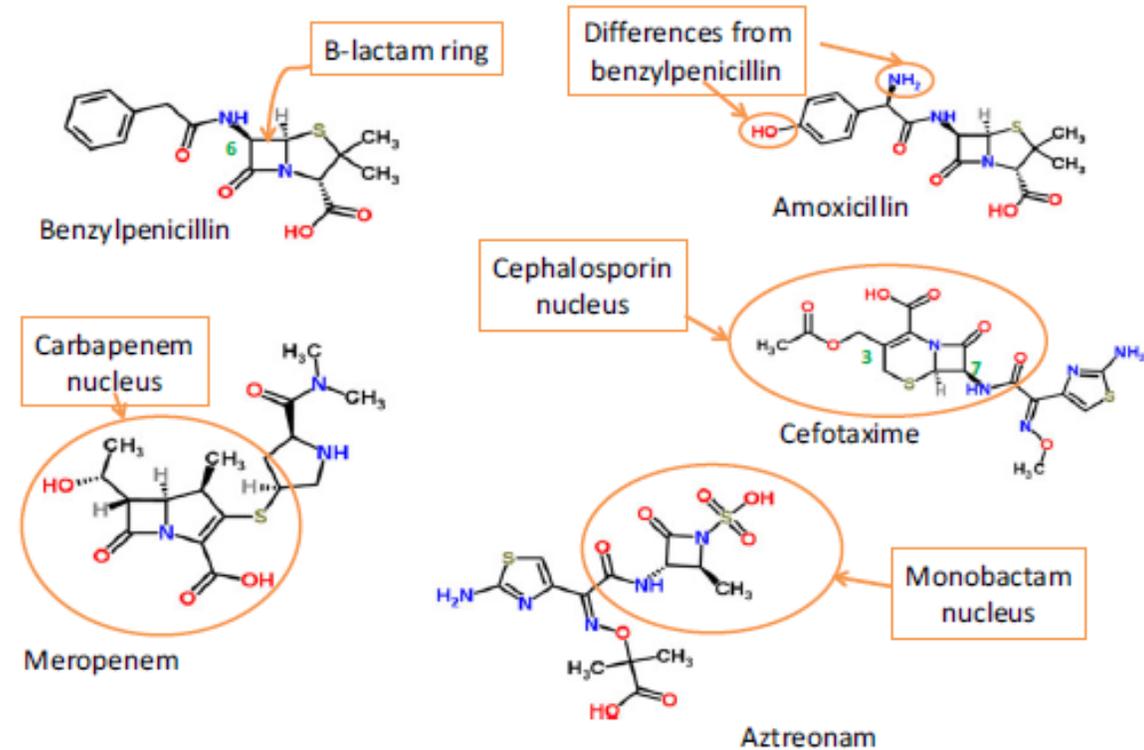
acide clavulanique

Carbapénèmes:

méropénème

Monobactames:

aztréoname



. Beta-lactams – molecular structure.

La caractéristique commune à ces antibiotiques est un **noyau β -lactame**.

En dehors des monobactames, l'anneau β -lactame est couplé à un autre cycle propre à chaque classe d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes).

Au sein d'une classe d'antibiotiques, les chaînes latérales (R, R' et R'') permettent de distinguer les différentes molécules. Il peut exister des chaînes latérales similaires entre différentes classes d'antibiotiques.

La similitude des chaînes latérales entre les différentes classes d'antibiotiques à base d'anneau β -lactame, notamment entre les pénicillines et les céphalosporines, peut être la source de réactions croisées

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Maria J. Torres, MD, PhD^{a,b,*}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^c, Jean-Christoph Caubet, MD^d,

Ce que l'on sait:

- Les bétalactamines sont les antibiotiques les plus prescrits
- **Les faux diagnostic « d'allergie » aux betalactamines représentent la majorité des cas**

Dans les études les plus anciennes 80 à 90% des patients avec une histoire d'allergie à la pénicilline ne sont pas réellement allergiques

Dans les données plus récentes: 95%...ne seraient pas allergiques.

5-10% des enfants présentent un rash maculo papuleux sous Amoxicilline

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Maria J. Torres, MD, PhD^{a,b,*}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^c, Jean-Christoph Caubet, MD^d,

Ce que l'on sait:

- Avoir un diagnostic d'allergie aux bétalactamines impact négativement la prise en charge du patient

1-Surcoût important (*Blumenthal et al. JACI Pract 2018; 6: 1019-27. — Lucas et al. JACI Pract 2018: — Macy et al. JACI Pract 2017; 5: 705-10. — Souza-Pinto et al. Int Arch Allergy Immunol 2018; 176: 234-8. — Van Dijk et al. JACI Pract 2016; 4: 926-31.*)

2-Santé des individus: traitements anti-infectieux alternatifs souvent moins efficaces, sélectionnant des germes multi-résistants, et plus dangereux  allongement/multiplication des traitements/hospitalisations. (Impact of reported betalactam allergy on inpatients outcomes: prospective cohort study. *DR Mac Fadden et al. Clin Infect Dis 2016;063: 904-910*)

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Maria J. Torres, MD, PhD^{a,b,*}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^c, Jean-Christoph Caubet, MD^d,

Ce que l'on sait:

• Les réactions cliniques rapportées par les patients sont multiples mais une minorité relève d'une hypersensibilité allergique

Réactions cutanées , les plus fréquentes: chez l'enfant

- EMP and rashes 70-75 %
- Urticaire et/ou angioedème 25-30
- Maladie sérique(like)..... 0,02 à 0,2 %
- Anaphylaxie sévère.....Très rare
- Toxidermie sévère.....Très rare

Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. Ponvert et al. PAI 2011; 22: 411-8.

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Maria J. Torres, MD, PhD^{a,b,*}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^c, Jean-Christoph Caubet, MD^d,

- HS → classées en 5 groupes basés sur la chronologie et la sévérité= risques différents
 - (1) Réactions non immunologique
 - (2) Réactions cutanés bénignes (urticaire) type IgE-médiée
 - (3) Réactions systémiques type IgE-médiée
 - (4) Réactions retardées cutanés bénignes type LT médiée
 - (5) Réactions retardées cutanés sévères ou systémiques type LT médiée.

Peut-on faire un TPO sans TC préalables?

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

María J. Torres, MD, PhD^{a,b,c}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^d, Jean-Christoph Caubet, MD^d, *JACI Pract* 2019; 7: 40-45

Direct DPT can be done, without STs, in children with a history of delayed-onset benign cutaneous DHR



Se et VPN des tests cutanés: mauvaises ++
VPP bonne

TABLE II. Areas of agreement

Areas of agreement

Differentiation between an adverse reaction and a DHR is essential

A misdiagnosis of DHR to BLs results in dramatically poorer clinical outcomes for patients

All individuals with a history of DHRs to BLs should be evaluated and tested, if possible, to confirm current hypersensitivity or tolerance

Clinically significant DHRs will occur within 6 h of the first dose for IRs and greater than 6 h after the first dose for NIRs with therapeutic BL exposures

Direct oral DPTs are safe and effective in confirming or excluding DHRs to BLs in low-risk patients with delayed-onset benign rashes

A history of anaphylaxis shows a high risk and STs should be performed before a confirmatory oral DPT

A history of any BL-associated SCAR is high risk and precludes any DPTs

The role of *in vitro* testing for diagnosing DHR to BL has not been established

All currently available diagnostic tests for BL hypersensitivity are of questionable utility when used as screening tests in low-risk individuals

BL DHR screening tests, specifically STs and *in vitro* tests, must be compared with the reference standard test, a DPT with a therapeutic dose, for their positive and negative predicative values

It is not recommended to perform STs before a BL administration in patients with no history compatible with a DHR to a BL



An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures

Natalia Blanca-Lopez¹ | Marina Atanaskovic-Markovic² | Eva R. Gomes³ |
 Mona Kidon⁴ | Semanur Kuyucu⁵ | Francesca Mori⁶ | Ozge Soyer⁷ |
 Jean-Christoph Caubet⁸

TABLE 1 Principal paediatric studies that perform direct drug provocation test (DPT) without previous skin tests in case of history of mild cutaneous reactions to beta-lactams (BLs)

	Mattheij 2011 ^{12a}	Moral 2011 ⁸¹	Vezir 2015 ^{8a}	Mill 2016 ⁸⁷	Iammatteo 2018 ¹²⁹	Koosakulchai 2018 ¹³⁰	Prieto 2018 ¹³¹	Rodriguez 2019 ¹³²	Pouessel 2019 ¹³³	Diaferio 2019 ⁹
Patients with history of NIRs	33	50	119	818	155	31	67	97	91	208
Range or Mean Age	10 months–16.4 years	6.7 years	4.3 years	1.7 years	5.11 years	5.9 years	1–14 years	<14 years	6.9 years	5 years
Type of DPT	Skin contact; lip contact; mucosal contact; 1/3 of half day dose; 2/3 of half day dose (30 min intervals)	1/50; 1/5; usual single dose (1 h interval)	2 half doses	1/10; 9/10 of the therapeutic dose	About 1/10–9/10 of the therapeutic dose	2 half doses	1 single dose	1/4; 1/2; full dose (30 min intervals)	2 half doses	1/10–2/10–7/10 (30 min intervals)
DPT+ (n); %	(4) 12.1%	(1) 2%	(4) 3.4%	(48) 5.8%	(4) 2.6%	(1) 3.2%	(6) 9%	(14) 14.4%	(13) 14.2%	(5) 2.4%

Note: In the table, we provided homogeneously the results.

We specified that we presented only paediatric studies in children with history of mild reactions to beta-lactam antibiotics.

TPO pour HS retardée bénigne

PAS DE CONSENSUS

- 1 : calculer la **dose totale à administrer en fonction du poids et âge**
- 2 : **donner la dose totale sur une journée sans nécessité de poursuivre le traitement plusieurs jours**
- 3 : **Possibilité de donner la dose en 1 seule fois, ou en 2-3 doses (en commençant par 1/10) si doute avec une réaction immédiate ou semi-immédiate**
- 4 : Si réaction toxidermique ou réaction prolongée (en dehors des formes sévères) : donner 1/10 médicament, puis quelques jours plus tard augmentation de la dose et ainsi de suite. Pas de protocole officiel. Hospitalisation de semaine ?
- 5 : doit être fait à **l'hôpital sous surveillance : 30 minutes à 3 heures après la prise**

A noter: évolution: plusieurs études suggèrent une guérison 2-3 ans + tard donc refaire TPO 3 ans plus tard si 1^{er} TPO + et RMP bénin

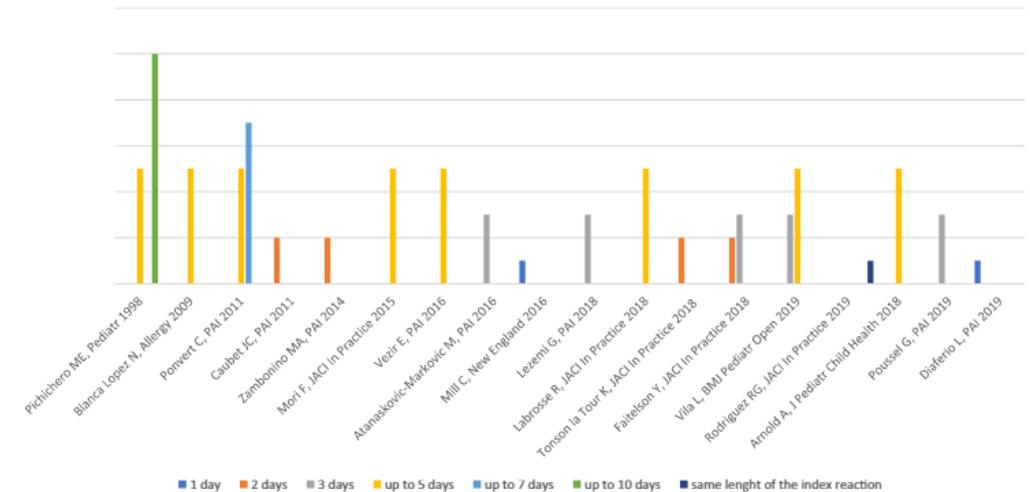


FIGURE 1 Variations in the lengths of drug provocation test (DPT) among the different studies published in the literature. Few studies have two different DPT lengths because duration of DPT depends on the timing of the index reaction. Moreover, in the study from Pichichero et al. the DPT length was of 10 days in case of reaction to only one antibiotic and it was of 5 days with an antibiotic and of 5 more days with a different antibiotic, after a 3-day washout period, in case of reactions to different antibiotics. UK guidelines have been removed because we show results of different studies and not recommendation obtained from guidelines. The percentage of Poussel G has been corrected because there was a mistake 3% has been changed into 14.2%. At last, we added information regarding the type of DPT and the mean age of the children tested, according to the reviewers' suggestions

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?



Références	Médicaments Enfants (n)	Diagnostic d'HSR sur positivité des	
		IDR/patches	TPO
Romano et al, Pediatrics 2008	Céphalosporines (n = 148)	0 %	100 %
Blanca-Lopez et al, Allergy 2009	Aminopénicillines (n = 19)	5 %	95 %
Ponvert et al, PAI 2011	Bêtalactamines (n = 1865)	32 %	68 %
Rebello-Gomes et al, Clin Exp Allergy 2008	Divers (n = 60)	33 %	67 %
Berroa et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2013	Bêtalactamines (n = 7)	0 %	100 %

Références	Réactions (n)	Réactions aux TP à domicile (nombre)	
		bénignes/modérées (potentiellement)	graves
Blanca-Lopez et al, Allergy 2009	aminopénicillines (n = 19)	18	1 (1 SSLD)
Ponvert et al, PAI 2011	toutes bêtalactamines (n = 88)	85	3 (1 urticaire + asthme + 2 SSLD)

Réactions cutanées retardées non sévères: risque d'une réaction retardée après un test de réintroduction de la molécule est faible et la réaction non sévère.

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?



Raisons financières

Réalisation des TP	Coût
Milieu (de type) hospitalier	600-1200 € / 24h
Domicile	quelques € / 24h (médicaments)

Capacités d'accueil limitées en milieu hospitalier

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?

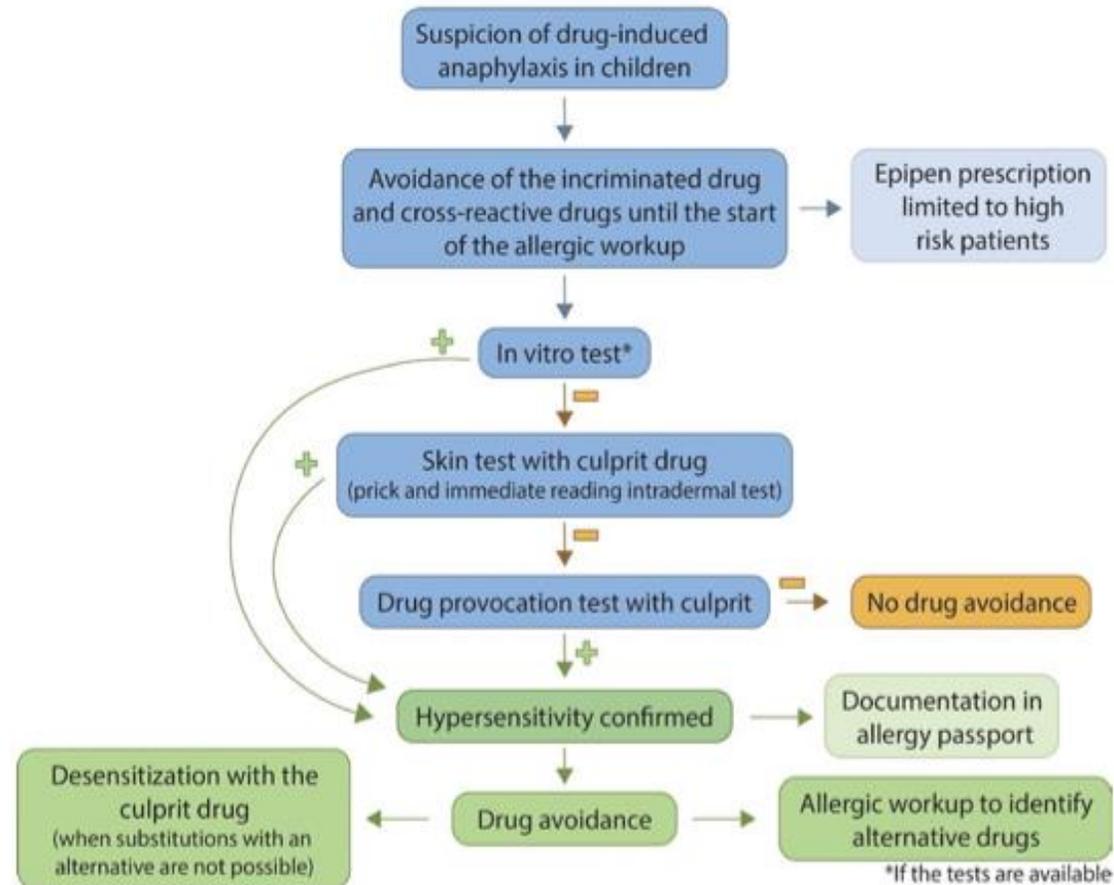


*1) Indications
bien pesées en
fonction du rapport
bénéfice/risque*

*2) Intervention
thérapeutique possible
en cas de réaction
(hôpital si réaction
anaphylactique et/ou
précoce; plan d'action
si TP effectué à
domicile)*

Algorithme de PEC des HS immédiates

ATTENTION : on peut faire une véritable réaction allergique à un médicament que l'on a pris pourtant plusieurs fois auparavant !



TPO pour les HS immédiates

- **PAS DE CONSENSUS**
- EAACI: task force BL allergy in children Avril 2021
- US Practice Parameter: Solensky R. et al. Drug Allergy as Updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-273
 - Tests cutanés négatifs , suivis d'un test de provocation à la dose thérapeutique
- EAACI/ ENDA Guidelines. Blanca M. et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams *Allergy* 2009; 64:183-193
 - Dose initiale entre 1/10 000 et 1/10 de la dose thérapeutique en fonction de la sévérité de la réaction
 - 4-5 paliers croissants toutes les 30 à 60 minutes

Plusieurs protocoles mais pas un protocole spécifique pour l'enfant :

1 : calculer la dose à administrer par prise chez l'enfant en fonction du poids

A l'HFME :

- **1%, puis 30-60 minutes après**
- **10% puis 30-60 minutes après**
- **90% de la dose**
- **surveillance 2-3 heures après la dernière dose.**
- **Si réaction : surveillance 4 heures après la dernière dose, 12 heures si hypotension**

Autres protocoles : 10, 20, 70% / 25-25-50%

ATTENTION < 4-5 étapes sinon = désensibilisation

EAACI 2020/2021:

Low-risk subjects	High-risk subjects
10% → 40% → 50% of the maximum single unit dose	1% → 10% → 40% → 49% of the maximum single unit dose [or 1% → 5% → 15% → 30% → 49% of the maximum single unit dose]
Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)	Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)

Surveillance 2 heures après la dernière dose

ATTENTION : si réaction anaphylactique sévère : commencer à 1/10 000, puis 1/1000, puis 1/100 ect... avec palier de 30-120 min

Alternatives ATB dans l'attente du bilan allergologique

Règles générales

- » Éviction de l'ATB suspect et des molécules proches/susceptibles de croiser
- » Prescription d'ATB d'autres classes/familles

Exemples

ATB suspectés	ATB autorisés (en pratique courante)
Pénicillines	C2G (Zinnat) – C3G (Orelox, Oroken)
C1G	C3G
C2G-C3G	Pénicillines (amoxicilline)

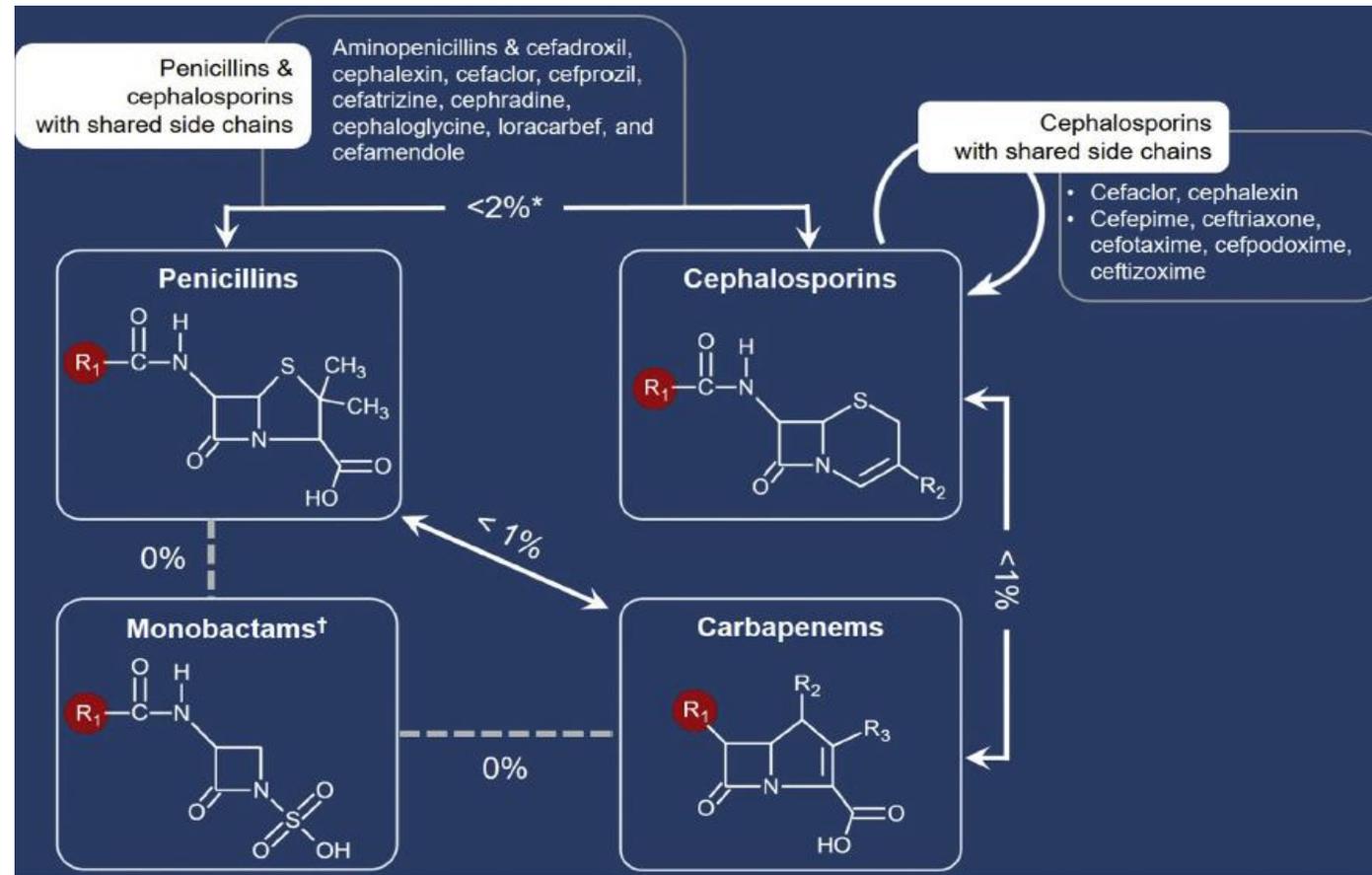
Réactions croisées entre bétalactamines: type immédiat

2%

Les réactions croisées de type immédiat entre pénicillines et céphalosporines:

- **via sensibilisation à l'anneau β -lactame ++**
- **via sensibilisation aux chaînes latérales.**

Le taux de réactions allergiques croisées, de type immédiat, entre pénicillines et céphalosporines est d'environ 2%.



Réactions croisées entre Pénicillines et Céphalosporines < 10% si chaîne latérale différente

Choix judicieux de la céfuroxime ou ceftriaxone *Romano A et al. AIM 2004*

Parmi 128 patients avec anaphylaxie aux pénicillines : 14 ont TC+ (céfalotine, céfamandol)

101 à TC négatifs ont eu un TP cefuroxime ou ceftriaxone: négatif

TABLE 2 Groups of β -lactams sharing an identical R1 side chain

Amoxicillin	Ampicillin	Ceftriaxone	Cefoxitin	Cefamandole	Ceftazidime
Cefadroxil	Cephalexin	Cefotaxime	Cephaloridine	Cefonicid	Aztreonam
Cefprozil	Cephadrine	Cefpodoxime	Cephalotin		
	Cefaclor	Cefditoren			
	Cephaloglycin	Ceftizoxime			
	Loracarbacef	Cefmenoxime			

→ **alternative en cas d'hypersensibilité aux pénicillines** = **C3G** avec la ceftriaxone- cefpodoxime- et **C2G** avec le cefuroxime (ZINNAT).

Il est impératif de supprimer en cas d'allergie à une chaîne latérale toutes les molécules ayant la même chaîne latérale.

Réactions croisées entre Pénicillines et Carbapénèmes < 1% si chaîne latérale différente

Romano NEJM 2006 et Ann Intern Med 2007

Atanaskovic-Markovic et al Allergy 2008 et JACI 2009

Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135: 972-976

Chez les sujets allergiques aux Pénicillines/Céphalosporines,

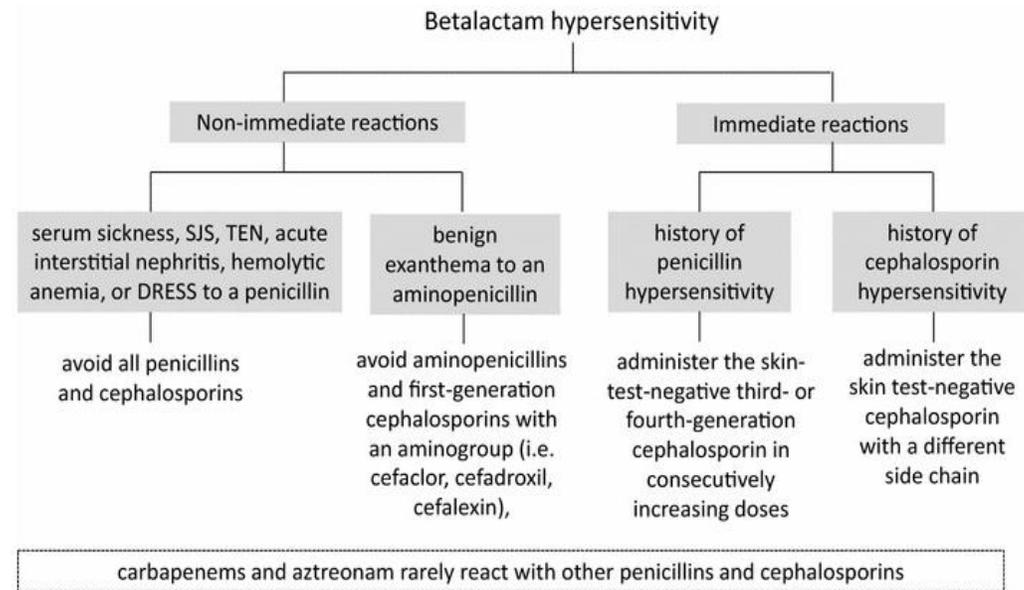
- **En l'absence de tests cutanés et de réaction sévère**
 - les carbapénèmes(Imipénème) peuvent être administrées sous surveillance soit en simple dose soit en schéma croissant
- **Chez les patients positifs pour les tests cutanés aux Pénicillines/ Céphalosporines :**
 - il est recommandé de faire les TC avec l'Imipénème et de le prescrire en cas de TC négatifs.

Réactions croisées entre Pénicillines et Monobactames

Monobactames: Aztréonam

- Ils ne croisent pas avec les pénicillines ni avec les céphalosporines, sauf le **ceftazidime qui a une chaîne latérale identique avec l'aztreonam**
L'allergie au ceftazidime doit faire exclure l'aztréonam et vice-versa.
- Une HS isolée à l'aztréonam peut se voir et est associée à des anticorps dirigés contre la chaîne latérale de l'aztréonam

HS bétalactamines/ PEC et alternatives

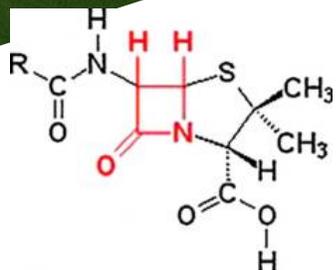
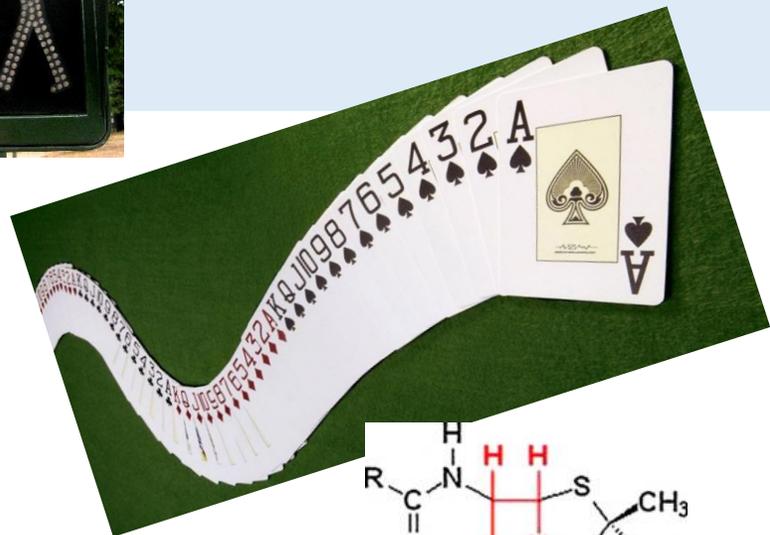


Management and alternatives for BL hypersensitive patients

An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity

[I. Doña](#),¹ [J. C. Caubet](#),² [K. Brockow](#),³ [M. Doyle](#),⁴ [E. Moreno](#),^{5,6,7} [I. Terreehorst](#)⁸ and [M. J. Torres](#)^{1*}

Conclusion



FAUX



CARNET DE SANTÉ

Confidentiel

Prénom : _____

Nom : _____



En conclusion

- Large panel de réactions immédiates ou retardées sous ATB chez l'enfant
- La majorité = rash maculo-papuleux retardé bénin ou urticaire retardée
 - → pas de tests cutanés (mauvaises sensibilité et VPN) → TPO
- Interrogatoire minutieux / photos
- Délai d'apparition de la réaction par rapport au médicaments
- Signes de gravité? Durée?
- Savoir reconnaître les formes sévères d'allergie médicamenteuse

- Toujours rechercher l'existence d'une **réactivité croisée** entre les différentes **bétalactamines** pour éviter des évictions larges préjudiciables et non justifiées.
- Possibilité d'une **induction de tolérance** devant une HS confirmée aux **bétalactamines**.

Eruptions non allergiques

Eruptions non allergiques

- Situations fréquentes
- Pédiatre/Dermatologue/Allergologue
- Les érythèmes maculo-papuleux sont une expression fréquente des toxidermies
- Chez l'enfant, les étiologies infectieuses sont cependant les plus fréquentes
- Mais les médicaments sont souvent mis en cause!

Tableaux cliniques

1. Erythème maculo-papuleuses (EMP), les plus fréquentes
2. Eruptions pustuleuses et vésiculeuses
3. Eruption urticariennes (moins de 10% des urticaires de l'enfant sont d'origine médicamenteuse)
4. Erythème polymorphe

1- Eruptions maculo-papuleuses

EMP chez l'enfant

- Tableau le plus fréquent
- Trois situations cliniques
 - A. Tableau stéréotypé: fièvres éruptives de l'enfant..., mais d'autres aussi
 - B. Tableau non stéréotypé
 - C. Signes de gravité ou contexte de maladie systémique d'emblée

EMP stéréotypé

maladie éruptive de l'enfant

- EMP morbilliforme
- EMP scarlatiniforme
- EMP roseoliforme
- 5^{ème} maladie

Syndrome éruptif

- Syndrome de Gianotti Crosti
- Erythème latéro thoracique de l'enfant
- Pityriasis Rosé de Gibert

EMP morbiliforme

- Maculo papules érythémateuses, confluent en placard, quasi généralisées
- Espace de peau saine
- Topographie: visage, rétro auriculaire
- Catarrhe oculo nasal
- Fievre, photophobie, toux
- köplick



EMP morbiliforme



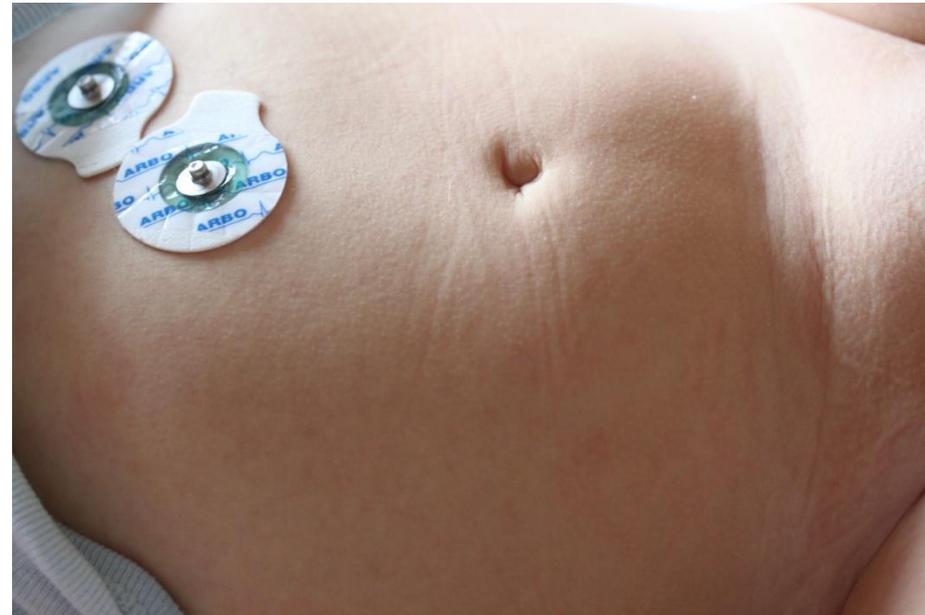
EMP scarlatiniforme

- Erythème rouge vif, rapidement généralisé sans espace de peau saine
- Aspect « granité » en surface, chair de poule
- Plis de flexion, parfois purpurique
- Angine rouge, langue framboisée, ADP
- Desquamation en doigts de gants



EMP roséoliforme

- Erythème discret, rose pale, en fleur de pêcher, plus maculeux que papuleux
- Roséole ou exanthème subit avec fièvre à 40, tombant à 37 le jour de l'éruption (virus HSV 6)
- Rubéole avec ADP rétro auriculaires



Mégalerythème épidémique = 5^{ème} maladie

- Erythème souffleté du visage
- Précédant éruption du tronc, en carte de géographie, en maille de filet
- Isolé, peu de fièvre
- Parvovirus B19



Mégalyrythème épidémique

- Eruption virale (parvovirus B19) bénigne de l'enfant de 5 à 15 ans
- Petites épidémies printanières familiales ou scolaires
- Début brutal après 7 à 10 jours d'incubation
- Peu ou pas de syndrome infectieux associé
- Disparition spontanée en 2 à 3 semaines





Autres éruptions stéréotypées

- Le diagnostic différentiel avec une toxidermie se pose beaucoup moins souvent, car:
 - Bon état général
 - Peu ou pas de fièvre
 - Peu ou pas de signes associés
 - Pas de médicaments en général

Cas clinique 1: Enfant de 2 ans. Depuis 7 jours, lésions papuleuses asymptomatiques des joues, des membres supérieurs et inférieurs. Cet érythème donne un aspect "granité" à la peau. Respect strict du tronc. Aucun prurit, ni vésicule. Aucune prise médicamenteuse.

Quel est votre diagnostic ?



Syndrome de Gianotti-Crosti (acrodermatite papuleuse)

- Papules hémisphériques couleur de peau normale ou inflammatoires, symétriques, des membres sup et inf, face (joues), siège, non prurigineuses, chez un enfant de 1 à 5 ans
- Respect du tronc et des muqueuses
- Prodromes infectieux fréquents, non obligatoires, apparition en quelques jours, disparition en quelques semaines spontanément.
- Etiologie virale probable (EBV, CMV, Coxsackie A16...) rarement primo-infection par hépatite B
- Post vaccinal, ou sans contexte particulier



Acrodermatite papuleuse infantile



Cas clinique 2: Enfant de 3 ans, qui présente depuis 2 semaines une éruption unilatérale hemithoracique droite, à début axillaire. Il a présenté 48h de fièvre au départ, avec petite rhinorrhée claire et quelques vomissements. L'éruption est micropapuleuse, légèrement prurigineuse. L'état général est excellent
Quel est votre diagnostic?

Autres aspects



Exanthème unilatéral latero-thoracique, ou Sd APEC (Asymmetric Periflexural Exanthem of Childhood)

- Eruption micropapuleuse, eczématiforme, scarlatiniforme, souvent prurigineuse, à début axillaire, ou la face interne d'un bras, ou la partie latérale du tronc
- Début unilatéral se bilatéralisant secondairement
- Localisations possible sur les membres
- Signes d'infection virale fréquemment associés (orl, digestifs..) au début, adénopathies satellites possibles
- Atteint l'enfant de 1 à 5 ans, origine virale probable, mais inconnue
- Pas de bilan, pas de traitement
- Guérison spontanée en 4 à 6 semaines



Cas clinique 3: Nourrisson de 12 mois, présentant depuis quelques mois une éruption papuleuse folliculaire, sur les joues, les faces externes des bras, les cuisses, inflammatoire depuis cet hiver. Absence de prurit. Les dermocorticoïdes sont sans effet, bien que l'on ait parlé d'eczéma.
Quel est votre diagnostic ?

Autres aspects



Kératose pileaire

- Dyskératose très commune, centrée sur les follicules pileux, avec parfois réaction inflammatoire autour du bouchon corné, surtout l'hiver
- Localisation préférentielle aux joues et faces d'extension des membres
- Transmission autosomique dominante, à la limite du physiologique
- Amélioration spontanée en fin de puberté ou à l'âge adulte
- Pas de traitement, ou applications d'émollients, d'émollients à l'urée, pains surgras, « gommages »...

Dermatose du grand enfant: Pityriasis Rosé de Gibert

- Adolescent, adulte jeune
- Médaillon initial centrifuge
- Topo tronc et racine des membres
- Maculo papules finement squameuses
- Plusieurs poussées successives
- Apyrexie, pas d'atteinte de l'état général
- Origine inconnue, probablement virale



EMP non stéréotypé

- Non stéréotypé dans
 - Son mode de survenue
 - Son évolution
 - Ses signes d'accompagnement: céphalées, arthralgies, manifestations respiratoires, digestives
- Éruption non «étiquetable » d' emblée
- Ce sont les autres viroses éruptives de l'enfant

Autres virose éruptives de l'enfant

- Viroses éxanthématiques le plus souvent:
 - entérovirus (echoV, coxsackies)
 - adéno virus
 - EBV (souvent responsable d'éruptions même en l'absence de traitement antibiotique)
 - Parvovirus B19 , CMV
- Le diagnostic différentiel avec une toxidermie est difficile d'autant que l'association EBV ou CMV et Antibiotiques est fréquemment responsable d'EMP (sans contre-indication définitive à ce médicament)

Devant un EMP: arguments en faveur de:

- **Toxidermie**

- **Polymorphisme des lésions** pouvant associer: des macules isolées, nappes scarlatiniformes, des papules œdémateuses, lésions **purpuriques**
- **Prurit** fréquent, parfois sévère
- Fièvre modérée ou absente
- Absence d'énanthème
- **Hyperéosinophilie** sanguine

- **Etiologie virale**

- Contage
- Contexte épidémique
- Syndrome infectieux, pseudo-grippal
- Enanthème, ADP
- **Monomorphisme de l'éruption**

EMP avec signes de gravité

- Altération de l'état général, fièvre, hospitalisation
- Atteinte polyviscérale
- Maladie systémique connue
- Chez l'enfant essentiellement:
 - Maladie de Kawasaki
 - Maladie de Still
 - Lupus aigü

Maladie de Kawasaki



KAWASAKI



Lupus aigu chez un adolescent de 15 ans, vu aux urgences





2- Eruptions papuleuses et vésiculeuses

Cas clinique 4: Enfant de 6 ans, multiples lésions papuleuses, ombiliquées, mesurant moins de 5 mm de diamètre : diagnostic?



Molluscum contagiosum

- Papules ombiliquées de 1 à 5mm, blanches ou rosées, isolées ou en groupement régional
- Très fréquente en surinfection des plaques d'eczéma, avec évolution longue
- Guérison spontanée par réaction inflammatoire, ou après curetage
- Etiologie : Pox-virus, contamination interhumaine, auto-contamination

Cas clinique 5: Ce jeune enfant présente depuis 3 jours des petites lésions vésiculaires des extrémités et des « aphtes » du bord de la langue. Il est asymptomatique mais mange moins
Quel diagnostic évoquez vous?



Syndrome Mains-Pieds-Bouche

- Maladie infectieuse bénigne de l'enfant (qui contamine parfois ses parents!) due au virus Coxsackie A16 le plus souvent (petites épidémies de fin d'été)
- Petites vésicules plates et grisâtres des paumes et plantes, doigts, orteils, associées à des ulcérations aphtoïdes de la bouche. Atteinte des fesses, des faces postérieures des cuisses possible
- Fébricule à la phase d'invasion, puis généralement peu symptomatique, dysphagie possible
- Guérison spontanée (antiseptiques buccaux) en 7 à 10 jours

Cas clinique 6: Vous voyez un nourrisson qui présente depuis 1 mois, des lésions micro-papuleuses, éczématiformes et par endroits crouteuses du tronc, des pieds, des mains
Sa sœur de 7 ans présente un eczéma des mains résistant aux corticoïdes topiques depuis 2 mois
Quel diagnostic évoquez-vous?



Sa soeur



Gale

- Ectoparasitose strictement humaine, répandue, à contagiosité directe ou indirecte, due à la pénétration épidermique du *Sarcoptes scabiei*.
- Symptomatologie trompeuse chez le nourrisson :
 - Agitation plus que prurit
 - Aspect de prurigo eczématisé avec présences de nodules scabieux
 - Lésions palmo-plantaires vésiculo-pustuleuses où l'on retrouvera les sillons caractéristiques
 - Très aggravée par les dermocorticoïdes : risque de gale profuse évoquant un eczéma généralisé, un psoriasis...
- Formes plus classiques chez l'enfant, mais souvent eczématisées, ou impétiginisées
- Les localisations préférentielles (commissures de doigts, bord cubital de la main..), la présence de sillons caractéristiques, l'enquête épidémiologique, confirment le diagnostic

3- Eruptions urticariennes

L'urticaire chez l'enfant est rarement liée à une HS
médicamenteuse

Le plus souvent il existe:

Contexte infectieux (histamino-libération non spécifique)

Dermographisme



Cas clinique 7: Vous voyez ce nourrisson de 5 mois, pour avis sur de multiples éruptions urticariennes du tronc, sans facteurs déclenchant évidents (bains? repas?)
Quel diagnostic envisagez-vous? Comment le confirmer?



Urticaire pigmentaire



Signe de Darier



Mastocytose cutanée

- Dermatose chronique, banale et bénigne de l'enfant
- Apparition dans les 6 premiers mois de taches pigmentées brun-jaune, d'1/2 à 1 cm de diamètre, ovalaires, parfois profuses
- Les taches deviennent turgescents à la friction (signe de Darier), caractéristique de l'affection
- Le prurit est inconstant, mais il existe des formes avec signes généraux (flush) qui doivent faire rechercher des localisations viscérales. Formes bulleuses possibles chez le nourrisson
- La guérison par effacement spontané survient en général vers la puberté
- Pas de traitement de fond particulier, mais éviter les circonstances favorisant la dégranulation mastocytaire (aliments, médicaments, bains...) Antihistaminiques au long cours à discuter parfois.
- Les formes tardives après 10 ans nécessitent un suivi

4- Erythème polymorphe

Erythème polymorphe (EP)

- Cocarde ou cible
- 2 anneaux autour d' un disque central : 3 zones concentriques avec un centre inconstamment bulleux
- Localisation: coudes, genoux, mains, pieds, visage
- Fréquence des lésions érosives muqueuses définissant **EP majeur**
- Etiologie infectieuse le plus souvent (herpes ou mycoplasme)
- Fréquence des récurrences



EP enfant ,au cours infection à mycoplasma pneumoniae









pseudo cocardes atypiques





Un cas clinique: Danaë, 6 mois

Éruptions unilatérales du visage
après compotes de fruits





Antécédents

- Père pollinose
- 38SA, grossesse gémellaire
- Accouchement provoqué par voie basse
- Forceps
- Allaitement maternel 2 mois, pas d'eczéma

Histoire

- Allaitement maternel
- Transition au lait maternisé à 2 mois sans problèmes
- Diversification avec légumes à 5 mois : RAS
- Diversification compotes de fruits à 6 mois:
 - Éruption érythémateuse immédiate unilatérale à gauche
 - Disparition spontanée en 30 mn environ
 - Pas d'autres signes associés
 - Compote pommes, poires, abricots, bananes

Votre diagnostic?

- Allergie alimentaire ?
 - Les arguments pour :
 - Réaction après prise alimentaire
 - Terrain atopique familial
 - Les arguments contre
 - Pas d'eczéma, pas de peau sèche
 - Caractère unilatéral et fixe de l'éruption
 - Absence de délai pour une sensibilisation
- Autre?...

Quelques tests cutanés...

- Négatifs à tous les fruits testés

Syndrome de flush gustatif

- Unilatéral et fixe
- Antécédents de forceps
- Lié à une atteinte du nerf auriculotemporal au moment de l'accouchement





Les arguments du diagnostic pour un syndrome de flush gustatif unilatéral

- Caractère unilatéral du flush
 - Territoire du nerf facial
 - Après repas
- Régression rapide
- Absence de symptômes associés
- Notion de traumatisme (forceps)

Conduite à tenir

- Pas d'éviction alimentaire
- Pas de bilan complémentaire
 - (thermographie)
- Tendence à une disparition spontanée

physiopathologie

- Régénération aberrante des fibres du nerf auriculo-temporal lésé dans des circonstances traumatiques ou infectieuses, d'où formation préférentielle de fibres sympathiques d'où stimulation des glandes sudoripares et des vaisseaux sous-cutanés
- Signes cliniques :
 - Érythème
 - Sudation (Syndrome de Lucie Frey)
 - Larmes (syndrome de Bogorad)

