

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 20 octobre 2016 à Poitiers
par Melle Pauline UGUEN

Enquête épidémiologique chez l'enfant suspect d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines ayant eu un test de réintroduction au CHU de Poitiers.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Membres : Monsieur le Professeur Xavier DROUOT
Monsieur le Professeur Denis ORIOT
Madame le Docteur Véronique DIAZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Julie MULLIEZ-PETITPAS

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 20 octobre 2016 à Poitiers
par Melle Pauline UGUEN

Enquête épidémiologique chez l'enfant suspect d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines ayant eu un test de réintroduction au CHU de Poitiers.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Membres : Monsieur le Professeur Xavier DROUOT
Monsieur le Professeur Denis ORIOT
Madame le Docteur Véronique DIAZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Julie MULLIEZ-PETITPAS

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE,

Tout d'abord, vous me faites l'honneur de présider ma thèse, permettez-moi de vous exprimer pour cela ma reconnaissance la plus sincère. Ensuite, merci de m'avoir accueilli dans votre service en Allergologie, sans quoi je n'aurais pas pu concrétiser mes projets. Merci également d'avoir fait en sorte que je puisse réaliser un semestre en Physiologie Respiratoire, ce qui a été tout aussi essentiel pour ma formation. Finalement, je vous remercie pour votre accueil bienveillant et votre disponibilité pour une interne de spécialité autre que la vôtre et de la confiance que vous m'accordez.

A Madame le Docteur Julie MULLIEZ-PETITPAS,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail. Merci pour ton soutien toujours bienveillant, pour ton optimisme et ton énergie. Merci pour tes conseils avisés, pour m'aider à prendre confiance en moi. Je suis extrêmement reconnaissante d'apprendre à tes côtés la pneumo-allergologie pédiatrique. Il me tarde de débiter notre collaboration pour l'année à venir !

A Monsieur le Professeur Xavier DROUOT,

Tout d'abord, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Ensuite, je tenais à vous remercier très sincèrement de m'avoir permis de mener à bien mes projets. Enfin, merci de la confiance que vous m'accordez.

A Monsieur le Professeur Denis ORIOT,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour votre enseignement riche et précis durant ces quelques mois passés aux Urgences Pédiatriques.

A Madame le Docteur Véronique DIAZ,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également de m'avoir si bien encadrée pour le mémoire de DES. Merci pour ton accueil en Physiologie Respiratoire, ton enseignement précieux auprès des petits patients. Pour ta bonne humeur et ton optimisme au travail. Il me tarde de débiter notre collaboration !

A Madame le Docteur Marion VERDAGUER,

Ma chère Marion, merci pour ton accueil en allergologie. Pour m'avoir fait partagé ta passion pour cette spécialité. Pour ton enseignement rigoureux et enthousiaste. A tes côtés, j'ai réappris à travailler avec le sourire et ça n'a pas de prix !

Aux secrétaires du Centre Régional d'Allergologie : Christelle et Marie-Lou,

Pour leur aide logistique dans ce travail, mais aussi pour leur bonne humeur et leur soutien.

Aux médecins et enseignants que j'ai rencontré tout au long de mes études,

Merci pour leurs enseignements et leur encadrement mais aussi leur patience. Pour m'avoir transmis la passion de leur métier et permis de progresser en pédiatrie.

Aux enfants !

Pour leur joie de vivre et leur spontanéité ! Pour m'avoir permis d'apprendre tant de choses à leurs côtés : la pédiatrie bien sûr mais surtout sur moi-même et sur la vie !

A mes parents,

Pour votre soutien, vos encouragements de chaque instant et depuis le début de cette aventure.
Pour avoir toujours cru en moi quoi qu'il arrive. Pour être aussi chouettes ! Sachez que je vous aime fort.

A ma sœur Camille,

Pour tous ces bons moments partagés ! Pour ton soutien quand ça allait moins bien. Ma sœur, ma chérie, je suis fière de toi !

A mes grands-mères Vénérine et Georgette,

Pour leur soutien, chacune à leur façon ! Mémé Georgette, en définitive tu as toujours su avoir le mot pour rire au bon moment. Mamie Vénérine qui me manque terriblement et qui aurait été fière de ce doctorat.

A Paprika,

Pour ta présence à mes côtés et ton soutien indéfectible durant toutes ces années. Tu me manques énormément.

A Laure,

Merci pour ton amitié et ton soutien. Ça y est, ces longues études sont terminées pour nous deux, mais heureusement nous n'en finirons jamais d'apprendre ! Merci pour ta relecture de ce travail et tes conseils toujours aussi sages.

A Laura,

Qui va bientôt passer par là aussi ! Merci pour ton amitié. Pour tous les bons moments partagés et ceux à venir.

A Aramis,

Pour sa présence à mes côtés durant ces derniers mois « thèse-mémoire ». Pour sa gentillesse et sa douceur, mais aussi pour nos parties de jeu !

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	8
2. MATERIEL ET METHODES	20
2.1. Type d'étude	20
2.2. Population étudiée	20
2.3. Méthodologie et critères de jugement	21
2.4. Expression des données et analyse de nos résultats	24
3. RESULTATS	25
3.1. Les caractéristiques de notre population	25
3.2. Les bêta-lactamines concernées	27
3.3. Les symptômes observés lors du TRO	28
3.3.1. Lors du J1 du TRO	30
3.3.2. Entre J1 et J8 après le TRO	30
3.3.3. Lors d'une reprise de l'antibiotique	31
3.4. Les facteurs prédictifs d'une étiologie immuno-allergique	32
4. DISCUSSION	33
5. CONCLUSION	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
ANNEXES	48
RESUME	51
SERMENT	52

GLOSSAIRE

CD 4	cluster de différenciation 4
CD 8	cluster de différenciation 8
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMP	Exanthème Maculo-Papuleux
ENDA	European Network of Drug Allergy
IgE	immunoglobuline de type E
IL	interleukine
kU/L	kilo-unité par litre
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PEAG	Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée
Th2	T helper 2
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha
TRO	Test de Réintroduction par voie Orale

1. INTRODUCTION :

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont un problème de santé publique puisqu'elles sont fréquentes dans la population générale et représentent environ un tiers des effets secondaires déclarés des médicaments. On estime que l'hypersensibilité médicamenteuse concerne 7% de la population générale et plus de 10% des patients hospitalisés (1, 2).

Parmi ces réactions d'hypersensibilité aux médicaments, il est difficile de connaître la proportion de réactions d'origine immuno-allergique. L'origine immuno-allergique est à la fois sous-estimée du fait d'un manque d'investigations allergologiques et surestimée par l'utilisation trop large et non étayée du terme « allergie ».

L'hypersensibilité est une réaction immunitaire adaptative excessive contre un antigène non pathogène. L'allergie est l'association d'une sensibilisation vis-à-vis d'un antigène non pathogène nommé allergène et d'une réaction d'hypersensibilité.

Schématiquement, l'hypersensibilité regroupe deux entités distinctes :

- l'hypersensibilité immédiate (de type I selon la classification de Gell et Coombs) ou IgE médiée
- l'hypersensibilité retardée (de type IV selon la classification de Gell et Coombs) à médiation cellulaire.

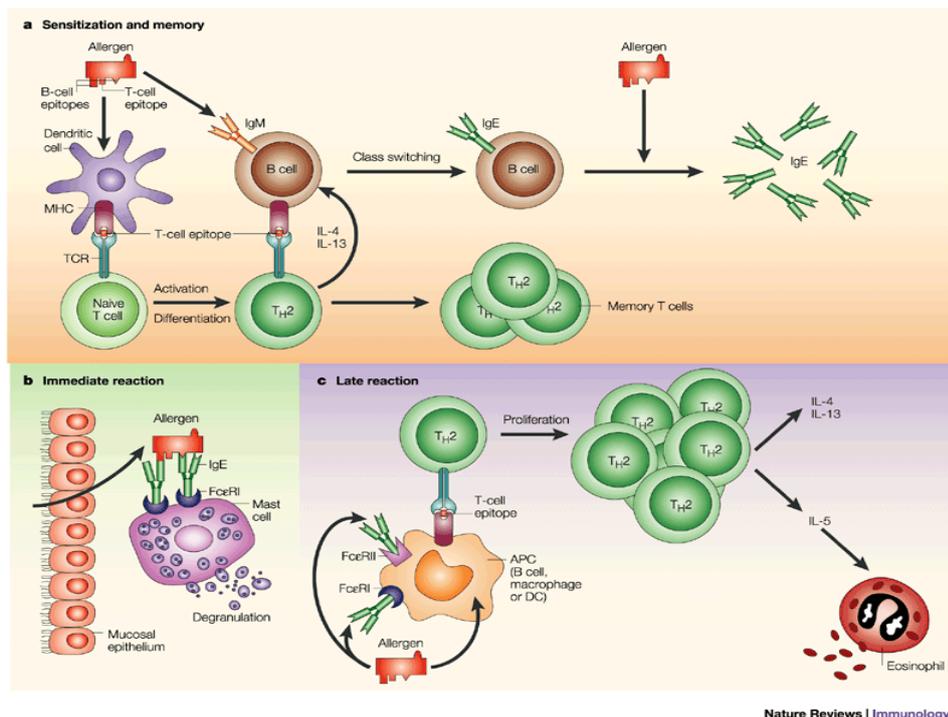


Fig. 3. Hypersensibilité de type I et IV selon Gell et Coombs, Nature reviews.

Dans le cas de l'hypersensibilité médicamenteuse, l'allergène correspond la plupart du temps aux métabolites de la molécule initiale qui se lie aux protéines de l'organisme :

- L'allergénicité des bêta-lactamines repose principalement sur les métabolites de la molécule native. Les déterminants allergéniques majeurs résultent de l'ouverture du noyau bêta-lactame, commun à toutes les bêta-lactamines.
- Les déterminants allergéniques mineurs résultent de l'ouverture du noyau thiazolidique des pénicillines ou d'un noyau semblable des céphalosporines.

Les chaînes latérales sont également des déterminants allergéniques importants. Elles sont spécifiques d'une molécule et conditionnent donc la notion de monosensibilisation ou de polysensibilisation et donc d'allergie croisée en cas de similitude de ces chaînes latérale entre plusieurs bêta-lactamines (3). La fréquence des allergies croisées entre pénicillines et céphalosporines serait de 10% pour certains auteurs, pour d'autres, cette fréquence paraît surestimée (2, 4).

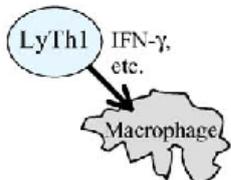
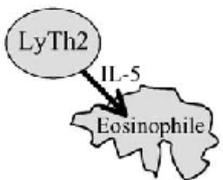
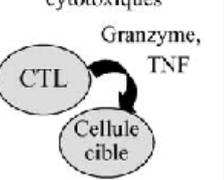
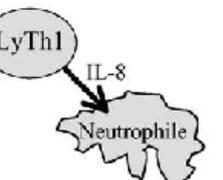
L'allergie médicamenteuse immédiate est une réaction des anticorps de type IgE et des mastocytes contre un allergène médicamenteux qui survient très rapidement après l'entrée de l'allergène dans l'organisme (quelques minutes à une heure) qu'il soit ingéré, inhalé, injecté ou appliqué sur la peau.

L'hypersensibilité médicamenteuse survient, sauf quelques exceptions dépendant de la molécule concernée, chez un individu sensibilisé c'est-à-dire qui a déjà rencontré l'allergène au préalable. Lors de la sensibilisation, la molécule thérapeutique ou ses métabolites, active les lymphocytes Th2 qui participent à la différenciation du lymphocyte B naïf en plasmocyte produisant des IgE spécifiques de l'antigène et à la prolifération clonale du plasmocyte. Les IgE ainsi sécrétées viennent se lier aux récepteurs (FcεRI) situés sur les mastocytes.

Lors d'un second contact avec cette molécule alors appelée allergène, celle-ci vient se fixer sur les IgE spécifiques situées sur la surface membranaire du mastocyte (par pontage de deux IgE spécifiques). Ceci entraîne l'activation du mastocyte et la dégranulation de médiateurs préformés (dont le principal est l'histamine), puis la synthèse et la sécrétion de dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique (prostaglandines et leucotriènes) ainsi que des cytokines pro inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF-α). Ces médiateurs participent au recrutement des cellules de l'inflammation (polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes Th2).

Ces différents médiateurs sont responsables d'une vasodilatation, d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et d'une contraction des muscles lisses puis d'une inflammation. Les symptômes occasionnés par cette réaction peuvent être variés, allant de la réaction cutanée (urticaire) à la réaction systémique qui lorsqu'elle est sévère est nommée choc anaphylactique. Le traitement de l'anaphylaxie repose sur l'adrénaline. Les réactions moins sévères, souvent cutanées peuvent n'être traitées que par anti histaminiques.

L'allergie médicamenteuse non immédiate ou retardée est représentée par l'hypersensibilité de type IV selon Gell et Coombs.

	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
Cellules et substances responsables	LyTh1 (IFN- γ , TNF- α)	LyTh2 (IL-5, IL-4, IL-10)	LyT cytotoxiques (perforine, granzyme B)	LyT (GM-CSF)
Antigène	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)	Membranaire (constitutif ou adsorbé)	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)
Mécanismes effecteurs	Activation des macrophages 	Activation des éosinophiles 	Activation des lymphocytes T cytotoxiques 	Activation des neutrophiles 
Exemples types	Eczémas, photo-allergies, urticaires retardées, EPF	RMP + toxidermies sévères (NET, DRESS)	RMP, toxidermies sévères (NET, DRESS)	PEAG

Abréviations : CPA (cellule présentatrice d'allergène), CTL (LyT cytotoxique), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), IFN (interféron), IL (interleukine), LyT (lymphocyte T), PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), RMP (rash maculo-papuleux), TNF (tumor necrosis factor)

Fig. 4. Nouvelle classification des réactions d'hypersensibilité retardées aux médicaments (5).

Cette hypersensibilité non immédiate de type IV est une hypersensibilité à médiation cellulaire. Elle se produit en général 24 à 48 heures suite au contact avec l'allergène chez un individu sensibilisé. Les cellules présentatrices de l'antigène, comme les macrophages tissulaires, présentent l'allergène aux lymphocytes CD4+ sensibilisés qui sécrètent des cytokines, comme l'interféron gamma, l'IL 4 et l'IL 5, activant et stimulant la prolifération des cellules de l'inflammation (notamment les macrophages, les polynucléaires éosinophiles, les lymphocytes cytotoxiques CD8+, les cellules natural killer et les polynucléaires neutrophiles).

Il en résulte une inflammation plus ou moins localisée avec infiltrat de cellules mononucléées, œdème, dépôt de fibrine et augmentation de la perméabilité vasculaire. (6)

Ces réactions sont bien souvent cutanées mais parfois systémiques. Elles peuvent être sévères dans de rares cas (2, 7, 8) :

- toxidermies bulleuses comme la nécroépidermolyse toxique,
- Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée (PEAG),
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndroms (DRESS syndrom).

Le plus grand pourvoyeur d'allergie médicamenteuse demeure les antibiotiques et plus précisément les bêta-lactamines, regroupant principalement pénicillines et céphalosporines. La proportion de réactions réellement allergiques parmi l'ensemble des réactions d'hypersensibilité est difficile à préciser et les données de la littérature font état de 1 à 45% de patients réellement allergiques aux bêta-lactamines, avec une moyenne de 13 à 14 % (2, 3, 7). Parmi ces réactions, seulement 20% seraient IgE médiées. Par ailleurs, la sensibilisation isolée aux pénicillines représenterait 2 à 4% de la population générale non allergique (9).

Les bêta-lactamines sont également les antibiotiques les plus fréquemment prescrits, en particulier lors d'infections respiratoires et ORL chez l'enfant (3). Dans la population pédiatrique, les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont sensiblement moins fréquentes que chez l'adulte, du moins pour ce qui est de l'hypersensibilité immédiate (10, 11). Il y aurait jusqu'à 7% d'éruptions cutanées suspectes d'allergie suite à une prescription d'antibiotique pour une infection communautaire chez l'enfant (1, 7).

Soixante-dix pour cent des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse chez l'enfant concerneraient des antibiotiques et pour près de la moitié (45%) des bêta-lactamines (1).



Fig. 1. Exemples de bêta-lactamines en suspension buvable fréquemment utilisées en pédiatrie.

Distinguer les réactions d'origine immuno-allergique des réactions aspécifiques est aussi complexe chez l'enfant où la grande majorité des réactions sont cutanées et cutanéomuqueuses à type d'exanthème maculo-papuleux (EMP), d'éruptions mal étiquetées (60-80%) et d'urticaire ou d'angio-œdème (20-30%) (11, 12).

En effet, ces réactions bénignes sont fréquentes au cours des épisodes infectieux de l'enfant et notamment ceux d'origine virale. Ces réactions, semblables à des phénomènes allergiques, résultent parfois d'un effet toxique suite à une modification de la pharmacocinétique des antibiotiques sous l'influence de l'agent infectieux, de l'hyperthermie ou bien de traitements associés (3). Les infections virales en elles-mêmes représentent la première cause de rash maculo-papuleux et d'urticaire chez l'enfant. Mais ces réactions peuvent aussi être d'origine immuno allergique et principalement médiées par les lymphocytes T et de forme non immédiate (11).

De plus, l'évaluation clinique seule ne permet pas de trancher entre éruption allergique ou éruption aspécifique.



Fig. 2. Nourrisson ayant une éruption maculo-papuleuse.

A ce jour, il n'est pas encore possible de distinguer quels patients seront susceptibles de développer une allergie médicamenteuse et si une réaction est liée à un mécanisme immuno-allergique ou non. Par principe de sécurité, le diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines est donc parfois posé avec excès et conduit à une contre-indication de l'ensemble des bêta-lactamines.

Quoi qu'il en soit, la présentation clinique d'hypersensibilité médicamenteuse non immédiate la plus fréquente chez l'enfant reste cutanée, souvent sous forme d'EMP. Il s'agit d'une éruption qui survient bien souvent vers le septième jour de prise médicamenteuse, qui est non prurigineuse et qui évolue favorablement en une semaine environ avec desquamation fine et sans séquelle.

Chez l'enfant, lors d'une réaction cutanée non immédiate aux bêta-lactamines, il s'agit le plus souvent d'une hypersensibilité non allergique (3, 13). Mais l'hypersensibilité non allergique doit rester un diagnostic d'élimination, qui ne sera posé qu'après réalisation du bilan allergologique et du test de réintroduction par voie orale (TRO).

Le bilan allergologique est indiqué chez tous les patients ayant une suspicion d'allergie médicamenteuse. Il n'est pas anodin d'être allergique aux médicaments, cela conduit à des contre-indications larges générant le recours à des alternatives thérapeutiques et traitements de seconde intention. Ces alternatives peuvent être responsables d'un surcroît d'anxiété pour le patient et le prescripteur, d'effets secondaires plus importants, d'un surcoût de santé. Pour les antibiotiques et notamment les bêta-lactamines, l'utilisation d'alternative thérapeutique à plus large spectre nuit à l'écologie microbienne et peut favoriser des résistances bactériennes.

En cas d'histoire clinique évocatrice d'allergie médicamenteuse, il convient d'effectuer un interrogatoire rigoureux pour préciser l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque de la molécule incriminée (14) :

- nature et la localisation des symptômes
- chronologie de la réaction
- durée de la réaction
- notion de majoration des symptômes (au cours du traitement ou lors d'une prise ultérieure de la molécule incriminée)
- autres antécédents personnels médicamenteux

L'interrogatoire oriente le bilan allergologique : les tests cutanés allergologiques et les IgE spécifiques.

Pour les réactions d'hypersensibilité immédiate, des tests à lecture immédiate sont pratiqués : prick-tests et intradermoréactions. La sensibilité et la valeur prédictive négative de ces tests cutanés varient en fonction de la molécule concernée, elles sont bonnes à excellentes pour les pénicillines et céphalosporines (2, 7, 9). Ces tests cutanés sont réalisés au minimum 4 à 6 semaines après la réaction initiale (2). Seules les pénicillines (pénicilline G et V, amoxicilline et ampicilline) ont un dosage d'IgE spécifiques validé permettant de mettre en évidence l'origine IgE médiée de la réaction d'hypersensibilité.

Pour les réactions d'hypersensibilité non immédiate, les tests cutanés à lecture retardée sont : les patch-tests et intradermoréactions avec une lecture à 48 heures et plus tardivement si nécessaire. Leurs sensibilité et spécificité (<70%) sont moindres que celles des tests à lecture immédiate et varient selon la molécule concernée (7, 11).

De ce fait, contrairement aux réactions d'hypersensibilité immédiate, les réactions allergiques non immédiate ne sont diagnostiquées par les tests cutanés que pour 10% des enfants (3). En cas de bilan allergologique négatif, il est donc nécessaire de réaliser un TRO pour affirmer ou infirmer l'allergie. Notamment lorsque, comme pour les bêta-lactamines, la molécule incriminée est fréquemment prescrite et reste quasi indispensable dans une vie médicale.

Le TRO est le gold standard pour diagnostiquer une allergie médicamenteuse (15). C'est un test réaliste qui est pratiqué *in vivo* et qui a une meilleure sensibilité que les tests cutanés (2, 16). Ce test consiste en l'administration de la molécule incriminée sous surveillance médicale.

Le TRO permet de :

- poser un diagnostic positif en cas d'histoire clinique suggestive d'allergie mais de tests allergologiques négatifs, pour une molécule de grande utilité pharmacologique. C'est de cette indication du test de réintroduction dont il est question dans notre étude.
- éliminer une origine immuno-allergique lorsque l'histoire clinique de la réaction suspectée d'hypersensibilité est peu évocatrice et/ou peu précise. (16)

Il n'existe pas encore de protocole standardisé pour le test de réintroduction mais depuis une dizaine d'année les sociétés savantes en allergologie, comme l'European Network of Drug Allergy (ENDA) ont élaboré des recommandations générales concernant la pratique du TRO médicamenteux : ses indications et contre-indications et les dispositions à adopter en terme de sécurité de réalisation. (16, 17)

En pratique, la molécule incriminée est réintroduite, avec la même voie d'administration que celle ayant occasionné la réaction initiale. Un délai d'un mois environ est à respecter entre la réaction initiale et le test de réintroduction médicamenteuse. (2)

Afin de recréer une situation réaliste, la dose cumulée administrée lors du test correspond à la dose journalière habituellement prescrite pour la molécule concernée. Le protocole d'administration varie d'une molécule et d'un centre à l'autre mais également en fonction du type et de la sévérité de la réaction initiale.

Néanmoins certaines recommandations doivent être respectées, notamment le fractionnement de la dose journalière à répartir en 6 à 7 prises maximum afin de ne pas induire de tolérance. Mais aussi le délai de surveillance hospitalière en fin de réintroduction qui doit être de 2 à 4 heures en fonction du type de réaction. (16, 17)

Tout particulièrement pour les réactions d'hypersensibilité non immédiates, la réaction est souvent dépendante de la dose cumulée. Ainsi, la réintroduction s'étale souvent sur plusieurs jours à domicile après l'administration hospitalière de la première dose journalière (4, 8, 11).

S'il survient des symptômes évocateurs de réaction d'hypersensibilité, le test est considéré comme positif et l'allergie médicamenteuse est confirmée. La molécule doit être évitée et un nouveau bilan allergologique à la recherche d'alternatives thérapeutiques est nécessaire.

S'il ne survient aucune réaction jusqu'à 8 jours après le TRO, celui-ci est considéré comme négatif et l'allergie médicamenteuse est infirmée. La molécule réintroduite est donc de nouveau autorisée.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'intérêt du test de réintroduction médicamenteuse chez les enfants ayant eu une réaction d'hypersensibilité non immédiate aux bêta-lactamines, afin de répondre aux questions suivantes :

- Définir combien d'enfants sont réellement allergiques aux bêta-lactamines parmi ceux ayant présenté une réaction non immédiate.
- Définir combien d'enfants reprennent la bêta-lactamine initialement incriminée après un TRO bien toléré. Et parmi eux, combien réagissent lors de cette prise ultérieure du médicament.

Les objectifs secondaires étaient :

- Vérifier que les TRO, pour les réactions d'hypersensibilités médicamenteuses non immédiates de l'enfant, n'entraînent pas de réaction sévère.
- Rechercher des critères cliniques ou paracliniques qui orienteraient vers une réaction immuno-allergique.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Type d'étude

Notre étude est une enquête épidémiologique rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, au sein du Centre régional d'Allergologie et de l'Hôpital de Jour de Pédiatrie.

2.2. Population étudiée

La population dont est issue notre cohorte regroupe tous les enfants ayant eu un TRO de bêta-lactamines entre février 2011 et juillet 2015 en Hôpital de Jour de Pédiatrie au CHU de Poitiers.

Nos critères d'inclusion étaient :

- enfants âgés de moins de 16 ans
- suivis en consultation au Centre régional d'Allergologie du CHU de Poitiers pour suspicion d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines
- tests cutanés allergologiques immédiats et retardés à la bêta-lactamine incriminée négatifs
- réalisation d'un TRO de la bêta-lactamine incriminée en Hôpital de Jour de Pédiatrie au CHU de Poitiers.

Nous avons défini comme une hypersensibilité non immédiate aux bêta-lactamines, une réaction survenant à partir de la deuxième prise médicamenteuse, soit après 8 ou 12 heures en fonction des modalités de prescription de l'antibiotique en deux ou trois fois par jour. Nous avons également considéré comme réaction non immédiate les histoires cliniques pour lesquelles le délai de réaction n'était pas clairement retranscrit dans le dossier médical.

Nos critères de non inclusion étaient :

- réaction d'hypersensibilité de type immédiate
- allergie à une bêta-lactamine confirmée par les tests cutanés positifs

Les réactions d'hypersensibilités non immédiates concernaient les pénicillines et céphalosporines de troisième génération.

2.3. Méthodologie et critères de jugement

Les données d'interrogatoire et cliniques des enfants inclus ont été recueillies dans le dossier médical du Centre régional d'Allergologie du CHU de Poitiers.

Les antécédents des enfants :

- état civil avec sexe et date de naissance
- terrain atopique
- contexte infectieux particulier avec antibiothérapies fréquentes

Le terrain atopique a été défini comme l'existence d'antécédents personnels de : dermatite atopique, rhinoconjonctivite allergique, allergie alimentaire, asthme allergique, sensibilisation isolée à un ou plusieurs pneumallergènes ou tropallergènes.

Le contexte infectieux particulier a été retenu lors de la mention dans le dossier médical de l'enfant d'antibiothérapies itératives et/ou continues chez des enfants ayant un des antécédents suivants :

- infections ORL à répétition (otites, angines)
- déficit immunitaire
- malformation rénale et/ou des voies urinaires nécessitant une antibioprofylaxie
- malformation broncho-pulmonaire

L'anamnèse de la réaction d'hypersensibilité médicamenteuse :

- âge au moment de la réaction
- nom de la molécule incriminée et éventuels traitements associés
- délai de survenue de la réaction après la prise médicamenteuse
- symptomatologie détaillée, notamment présence ou non de signes de gravité
- mise en place d'un traitement symptomatique et nature de celui-ci
- délai de disparition des symptômes d'hypersensibilité

Les tests allergologiques :

- tests cutanés : prick test, intradermoréaction à lecture immédiate et retardée, patch test
- IgE spécifiques pour les pénicillines

Chez les enfants ayant une histoire clinique évocatrice de réaction d'hypersensibilité non immédiate à une bêta-lactamine et des tests allergologiques négatifs, nous avons réalisé un TRO avec la bêta-lactamine et la voie d'administration incriminées lors de la réaction.

Les TRO se sont déroulés au CHU de Poitiers, en Hôpital de Jour de Pédiatrie, après information orale et écrite donnée aux parents des enfants concernant les risques de ce test avec recueil de leur consentement écrit et signé.

Le TRO se déroule de la façon suivante (Annexe 1.) :

Examen clinique avec vérification de non contre-indication à la réalisation du test :

- pas d'épisode infectieux en cours
- pas de prise médicamenteuse dans les 7 jours, *a fortiori* antibiotiques et anti histaminiques.
- asthme, dermatite atopique bien contrôlés

Mise en condition avant début du test de réintroduction médicamenteuse :

- présence dans le service d'un chariot d'urgence adapté pour la pédiatrie
- pose d'un cathéter veineux périphérique
- mise en place d'une surveillance rapprochée des constantes hémodynamiques et respiratoires

La bêta-lactamine incriminée est administrée par voie orale à dose cumulée réaliste soit pour l'amoxicilline par exemple, 100mg/kg/jour.

La réintroduction se fait en six doses progressivement croissantes et espacées de trente minutes les unes des autres. L'enfant est surveillé jusqu'à quatre heures après la dernière dose, soit huit heures après la première dose.

En cas de réaction lors du test, l'allergie est confirmée et un nouveau bilan allergologique sera réalisé à la recherche d'alternative thérapeutique. La réaction d'hypersensibilité est prise en charge et le patient rentre à domicile quand tous les symptômes se sont amendés. L'antibiotique réintroduit est alors contre-indiqué.

En l'absence de réaction, le retour à domicile est autorisé après examen clinique complet. L'antibiotique est poursuivi pendant quarante-huit heures à dose thérapeutique au domicile. Si après un délai de huit jours aucun symptôme n'est observé, il est conclu qu'il n'y a pas d'allergie à cette molécule.

A l'issue de cette réintroduction médicamenteuse, les enfants ont été séparés en deux groupes : ceux ayant réagi en Hôpital de Jour et ceux n'ayant pas réagi, respectivement nommés groupe « J1 positif » et groupe « J1 négatif ».

Dans le groupe « J1 négatif », nous avons cherché à savoir comment s'était déroulée la semaine suivant le TRO :

- Y a-t-il eu une réaction d'hypersensibilité jusqu'à 8 jours après la réintroduction ?
- En l'absence de réaction, la molécule initialement incriminée a-t-elle été reprise et quelle en a été la tolérance ?

Nous avons recueilli ces informations à l'aide d'un questionnaire téléphonique semi directif proposé aux parents. (Annexe 2.)

Ainsi, notre critère principal de jugement était l'absence de réaction d'hypersensibilité à la bêta-lactamine réintroduite jusqu' à 8 jours après le test.

Le critère de jugement secondaire était le suivant : l'enfant a-t-il repris cet antibiotique et y a-t-il eu une réaction ?

2.4. Expression des données et analyse de nos résultats :

Les données quantitatives sont décrites en termes de moyenne, de médiane et d'écart type. Les données qualitatives sont décrites en termes d'effectifs et de pourcentage.

Un test exact de Fischer a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Pour comparer les variables quantitatives, un test de Wilcoxon ainsi qu'un test de Student ont été utilisés.

Ces tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel R version 3.2.5. et du logiciel Excel 2015.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

3. RESULTATS

3.1. Les caractéristiques de notre population :

Cent trente-cinq enfants ont eu un TRO bêta-lactamine pour une réaction d'hypersensibilité non immédiate au CHU de Poitiers entre février 2011 et juillet 2015. Parmi eux, 7 ont réagi à J1 du TRO, soit pendant l'hospitalisation. Les 128 enfants n'ayant pas réagi à J1 ont été contactés par téléphone et 98 d'entre eux ont répondu à notre questionnaire.

Nous avons donc pu récolter des informations portant sur 105 enfants (98 +7) et sur 112 TRO puisque 7 enfants ont eu 2 TRO différents. (Figure 5.)

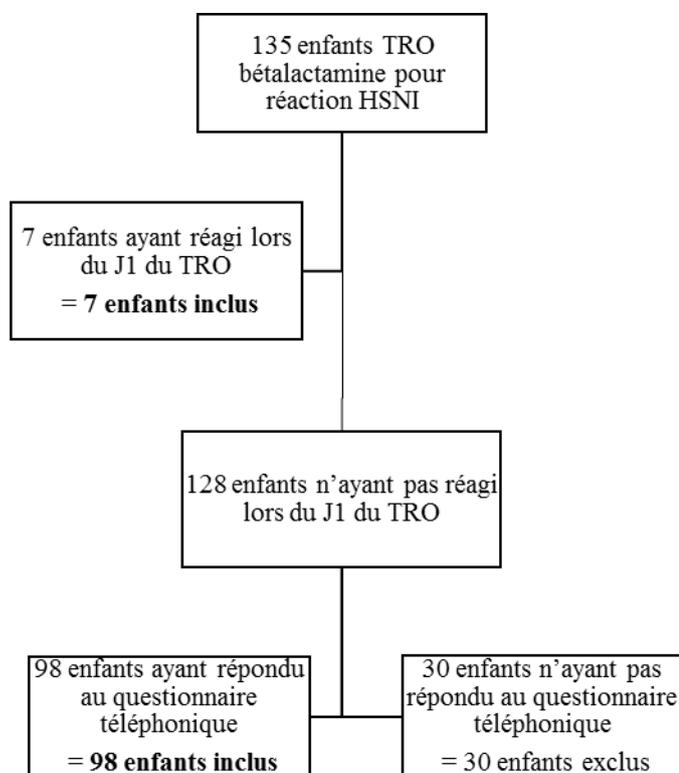


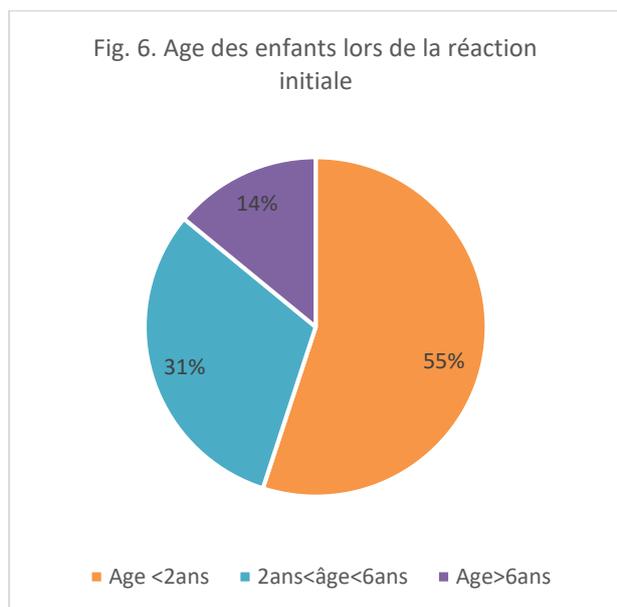
Figure 5. Diagramme de flux. TRO : test de réintroduction par voie orale, HSNI : hypersensibilité non immédiate.

Les caractéristiques de notre population sont décrites dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des 105 enfants inclus dans l'étude	
<i>Sexe (garçon/fille)</i>	38/67
<i>Enfants atopiques</i>	43 (41%)
<i>Enfants ayant un terrain infectieux particulier</i>	37 (35%)
Infections ORL fréquentes	31 (83,8%)
Uropathie	2 (5,4%)
Malformation adénoïde kystique	2 (5,4%)
Déficit immunitaire	2 (5,4%)
<i>Age au moment de la réaction (années)</i>	3,5 (0,3-6,6)
<i>Délai entre la première prise et la réaction (jours)</i>	3,5 (0,9-6,1)
<i>Type de réaction</i>	
EMP et éruption aspécifique	57 (54,3%)
Urticaire	51 (48,6%)
AO	3 (2,8%)
Dyspnée	2 (1,9%)
Troubles digestifs	2 (1,9%)

EMP: exanthème maculopapuleux, AO: angio-cedème

Les enfants de notre étude étaient âgés de 3 mois à 14 ans et plus de la moitié des enfants (55%) étaient âgés de moins de 2 ans. (Figure 6.)

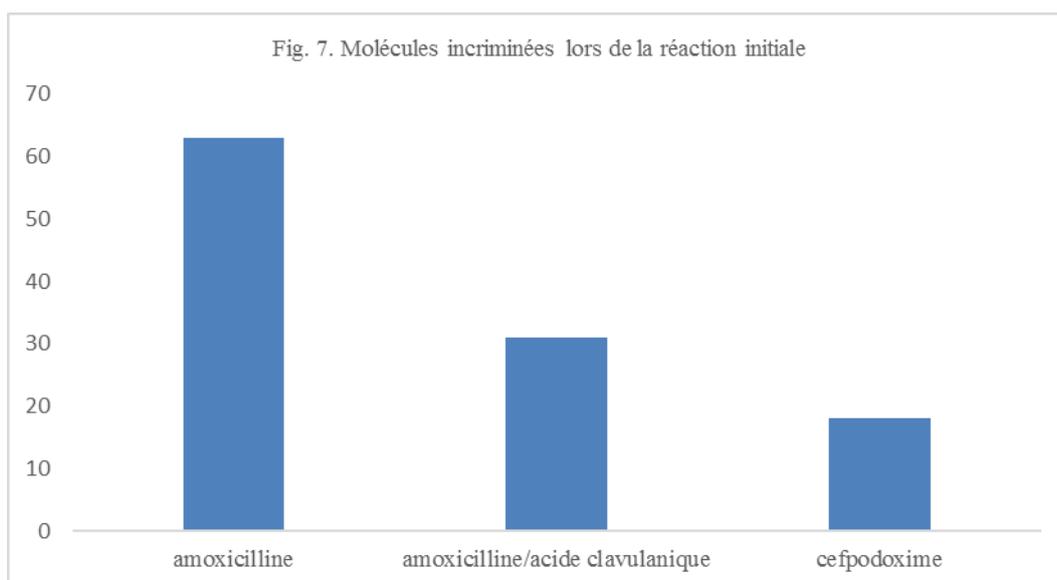


Les réactions initiales ont eu lieu de 8 heures à 10 jours après la première prise avec un délai moyen de 3,5 jours. Aucune des réactions n'a été sévère. Aucune réaction n'a nécessité d'hospitalisation. La grande majorité de ces réactions étaient cutanées à type d'urticaire et d'EMP. Une enfant a eu un angio-œdème laryngé quelques jours après la prise d'amoxicilline associée à de l'ibuprofène.

Les traitements symptomatiques de ces réactions étaient des antihistaminiques et corticoïdes par voie orale à domicile. L'évolution a toujours été rapidement favorable.

3.2. Les bêta-lactamines concernées :

Les réactions d'hypersensibilité aux bêta-lactamines faisaient toutes suite à une prise orale. L'amoxicilline et l'amoxicilline - acide clavulanique étaient les principales molécules responsables. En effet, elles représentaient 94 réactions pour 105 enfants soit 89,5% et respectivement 63 réactions pour l'amoxicilline seule et 31 réactions pour l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Le cefpodoxime arrivait en troisième position avec 18 réactions. (Figure 7.)



3.3. Les symptômes observés lors du TRO :

Seuls 14 enfants sur 105 (13,3%) ont réagi suite au TRO : 7 enfants ont réagi lors du J1 et 7 autres entre J1 et J8 du TRO. Les caractéristiques des réactions occasionnées suite au TRO sont décrites dans le Tableau 2.

Le délai de réaction après la première prise était plus long lors de la réaction initiale que lors du TRO : délai moyen de 3,5 (0,9 – 6,1) jours pour la réaction initiale et de 2,8 (0,2 – 5,4) jours pour la réaction suite au TRO, sans que cette différence ne soit significative ($p=0,4$).

En ne regardant que les réactions non immédiates faisant suite au TRO, le délai moyen de réaction après la première prise est de 4,5 (1,9 – 7,1) jours. La différence avec le délai moyen lors de la réaction initiale de 3 jours et demi n'est pas significative non plus ($p=0,26$).

Aucune réaction faisant suite au TRO n'était considérée comme sévère. Les traitements symptomatiques mis en place étaient des antihistaminiques et des corticoïdes. La prise en charge des réactions s'est déroulée à domicile pour tous les enfants concernés, aucune hospitalisation n'a été nécessaire.

Tableau 2. Caractéristiques des enfants ayant réagi lors du TRO

Sexe	Age	ATB	Symptômes initiaux	PT	IDRi	IDRr	Patch T	IgE amox	IgE pénic	Délat réaction	Symptômes	Traitement symptomatique	Bilan biologique
1	F	1 an	amox/ac clav	EMP	-	-	-	-	-	J1	TD et Tachycardie	AH per os	-
2	F	1 an	amox/ac clav	Urticaire et Dyspnée	-	-	-	-	-	J1	TD	AH per os	-
3	M	3 ans	amoxicilline	Urticaire	-	-	-	-	-	J1	Erythème de la face	AH per os	-
4	F	3 ans	amox/ac clav	Urticaire	-	-	-	+	-	J1	TD	AH per os	-
5	M	5 ans	amoxicilline	EMP	-	-	+	-	-	J1	Urticaire généralisée	AH per os	-
6	M	6 ans	amox/ac clav	EMP	-	-	-	-	-	J1	TD	AH et CTC IV	-
7	F	8 ans	amox/ac clav	Urticaire	-	-	-	-	-	J1	Urticaire	AH per os	-
8	F	1 an	amoxicilline	Urticaire	-	-	-	-	-	J8	EMP		
9	F	1 an	amox/ac clav	EMP	-	-	-	-	-	J3	TD puis Eruption		
10	M	2 ans	amoxicilline	Urticaire	-	-	-	-	-	J7	Urticaire généralisée		
11	M	2 ans	amoxicilline	Urticaire et EMP	-	-	-	-	-	J3-8	TD, fièvre et EMP		
12	M	3 ans	amox/ac clav	EMP	-	-	-	-	-	J2	EMP	AH per os	
13	F	4 ans	amoxicilline	Urticaire	-	-	-	-	-	J7	Urticaire généralisée	AH per os	
14	M	4 ans	amoxicilline	Urticaire	-	-	-	-	-	J2	Urticaire		

TRO: test de réintroduction orale, M: sexe masculin, F: sexe féminin, amox/ac clav: amoxicilline-acide clavulanique, EMP: exanthème maculo-papuleux

TD: troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements) PT: prick test, Patch T: Patch test, IgE amox: Immunoglobulines E spécifiques de l'amoxicilline,

IgE pénic: Immunoglobulines E spécifiques des pénicillines G et V et de l'ampicilline, IDRi et IDRr: intradermoréaction à lecture immédiate et retardée à 48 heures

AH: antihistaminique, CTC IV: corticoïdes par voie intra veineuse

3.3.1. Lors du J1 du TRO :

Parmi les enfants ayant réagi à J1, il y avait 4 filles et 3 garçons. Les âges des enfants au moment de la réaction étaient compris entre 1 et 8 ans avec un âge médian de 3 ans. 5 réactions sur 7 (71,4%) faisaient suite à un TRO amoxicilline – acide clavulanique. Aucune réaction n'a été observée suite à un TRO cefpodoxime. Les réactions observées étaient, pour la plupart, différentes des réactions initiales puisque 4 réactions sur 7 (57%) se présentent sous forme de troubles digestifs.

Parmi les enfants ayant des tests allergologiques légèrement positifs :

L'enfant 4 du Tableau 2. avait des IgE spécifiques amoxicilline à 0,11kU/L et des IgE amplicilline à 0,17kU/L pour un seuil de positivité des IgE spécifiques au laboratoire du CHU de Poitiers de 0,1 kU/L. A la fin de la journée de TRO d'amoxicilline-acide clavulanique, cette enfant a eu des selles diarrhéiques sans autre signe associé. La disparition des symptômes a eu lieu dans les 24 heures, sans complication.

L'enfant 5 du Tableau 2. a fait un EMP lors de la réaction initiale et une urticaire généralisée lors du J1 du TRO. Le patch test amoxicilline était positif (« + »).

3.3.2. Entre J1 et J8 après le TRO :

Parmi les 7 enfants ayant réagi à distance du TRO, il y avait 3 filles et 4 garçons, âgés de 1 à 4 ans avec un âge médian de 2 ans.

Le type de réaction observé a été similaire à celui des réactions initiales avec des EMP et éruptions aspécifiques pour 4 réactions sur 7 (57%) et des urticaires pour les 3 réactions restantes (43%).

Les réactions ont fait suite à une réintroduction d'amoxicilline pour 5 d'entre elles (71,4%) et d'amoxicilline – acide clavulanique pour les 2 autres réactions (28,6%). Aucune réaction n'a fait suite à la réintroduction du cefpodoxime.

L'enfant 9 du Tableau 2. a eu un épisode isolé de vomissement 4 heures après la dernière dose du TRO amoxicilline-acide clavulanique puis il a poursuivi l'antibiotique à dose thérapeutique pendant 48 heures. A J3 du TRO cet enfant a eu une éruption aspécifique, d'amélioration spontanée et rapide.

L'enfant 11 du Tableau 2. a eu une réaction de J3 à J8 du TRO amoxicilline débutant par des douleurs abdominales fébriles et des vomissements puis un EMP.

L'enfant 14 du Tableau 2. a eu une urticaire localisée à J2 du TRO amoxicilline. Parmi les antécédents de cet enfant on retrouvait une urticaire aigue récidivante.

3.3.3. Lors de la reprise de l'antibiotique :

La moitié des enfants, soit 49 d'entre eux ont repris l'antibiotique réintroduit et seulement 2 d'entre eux (4,1%) ont réagi suite à une prise d'amoxicilline.

- Une enfant a eu une urticaire localisée du visage à J7, qui a rapidement disparu après la mise en place d'un traitement symptomatique par antihistaminiques et corticoïdes per os.
- Une enfant a eu une urticaire généralisée à J2-J3, qui a rapidement disparu après un traitement symptomatique par antihistaminiques per os. Il s'agit d'une enfant dont le bilan allergologique retrouvait des IgE spécifiques amoxicilline faiblement positives à 0,11kU/L.

Les 49 enfants ayant repris l'antibiotique réintroduit étaient significativement plus jeunes que les autres : âge moyen de 2,8 (0,2 – 5,4) ans pour les enfants ayant repris l'antibiotique contre un âge moyen de 4 (0,4 – 7,6) ans pour les enfants n'ayant pas repris l'antibiotique (p=0,048).

Parmi les 49 enfants n'ayant pas repris l'antibiotique réintroduit, 20 enfants ont depuis pris d'autres antibiotiques (parmi les bêta-lactamines ou parmi les macrolides principalement), sans aucune réaction observée.

Au total, il y a eu 16 réactions pour 105 enfants soit 15,2% ce qui correspond à 16 réactions pour 112 TRO soit 14,3% : 14 réactions dans les 8 jours suivant le TRO et 2 réactions lors d'une reprise de l'antibiotique. Aucune réaction sévère n'a été observée.

Sur les 16 réactions il y avait 9 réactions (56%) imputables à l'amoxicilline et 7 réactions (44%) imputables à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique.

3.4. Les facteurs prédictifs d'une étiologie immuno-allergique :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe d'enfants ayant réagi suite au TRO et le groupe de ceux n'ayant pas réagi (voir Tableau 3.).

Néanmoins, l'urticaire est plus fréquente parmi les enfants qui ont réagi (73,3%) par rapport à ceux qui n'ont pas réagi (46%) ($p=0,057$).

Tableau 3. Comparaison des enfants ayant eu un TRO: ceux qui ont réagi et ceux qui n'ont pas réagi

	enfants n'ayant pas réagi n1=89	enfants ayant réagi n2=16	<i>p</i>
<i>Sexe filles/garçons</i>	58/31	9/7	0,5753
<i>Age (année) moyenne (SD)</i>	3,5 (0,2 - 6,9)	3 (0,9 - 5,1)	0,9025
<i>ATB réintroduit, n (%)</i>			
- Amoxicilline	54 (60,7%)	9 (56,2%)	0,7859
- Amoxicilline/Acide clavulanique	24 (27%)	7 (43,8%)	0,2334
- Céfprozoxime	18 (20,2%)	0 (0%)	0,7306
<i>Atopie, n (%)</i>	38 (42,7%)	5 (31,2%)	0,4253
<i>Terrain infectieux, n (%)</i>	31 (34,8%)	6 (37,5%)	1
<i>Symptômes initiaux, n (%)</i>			
- EMP et éruption aspécifique	51 (58,6%) n1*	6 (40%) n2*	0,1843
- Urticaire	40 (46%) n1*	11 (73,3%) n2*	0,0569
- AO	3 (3,4%) n1*	0 (0%) n2*	
- Dyspnée	1 (1,1%) n1*	1 (6,6%) n2*	
- Troubles digestifs	2 (2,3%) n1*	0 (0%) n2*	
<i>Délai / première prise (jour) moyenne (SD)</i>	3,3 (0,8 - 5,8) n1**	4,6 (1,6 - 7,6) n2**	0,1247

n1*=87, n1**=80, n2*=15, n2**=15, ATB= antibiotique, AO= angio-œdème, EMP= exanthème maculo-papuleux

4. DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons pu observer que 15% des enfants ayant eu une réaction d'hypersensibilité non immédiate aux bêta-lactamines avaient réellement une allergie médicamenteuse. Parmi l'ensemble des enfants déclarés non allergiques aux bêta-lactamines à l'issue du TRO, seuls 50% en reprennent, et 4% d'entre eux font une seconde réaction.

Nous n'avons observé aucune réaction sévère lors du TRO ou lors d'une prise ultérieure chez ces enfants ayant eu une réaction d'hypersensibilité de type non immédiate.

Malheureusement, nous n'avons pas pu identifier de facteurs prédictifs d'une réaction lors du TRO ou bien d'une origine immuno-allergique à la réaction initiale. Néanmoins, il semblerait qu'une réaction initiale à type d'urticaire soit plus volontiers d'origine allergique qu'un EMP.

Dans la littérature, il existe une grande disparité parmi les résultats des études portant sur l'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant. Cette disparité est principalement liée à des modalités de recrutement de patients différentes d'une étude à l'autre (réactions immédiates, non immédiates, les enfants suspects d'allergie ou les enfants ayant une allergie confirmée).

Quoi qu'il en soit, tous s'accordent à dire qu'il s'agit de l'allergie médicamenteuse la plus fréquente chez l'enfant et qu'elle est largement surestimée. Malheureusement, il n'existe pas beaucoup d'études avec une population d'enfants suspects d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines et qui s'intéressent aux résultats du TRO.

Ponvert et al, en 1999 retrouvaient 12% d'allergie aux bêta-lactamines diagnostiquée par le TRO. Leur cohorte de patients comprenait tous les enfants suspects d'allergie aux bêta-lactamines : c'est-à-dire ceux ayant eu une réaction d'hypersensibilité immédiate et non immédiate (4).

Comme le montrent de nombreuses études, l'allergie médicamenteuse de type immédiate est principalement diagnostiquée par les tests cutanés (85%). A l'inverse, la grande majorité des allergies non immédiates sont diagnostiquées lors du TRO (70%) (3, 4, 11).

Nos résultats de 15% de réaction suite au TRO se rapprochent donc de ceux observés dans l'étude de Ponvert et al, puisque les 12% d'allergie sont observées au cours d'un TRO et sont donc finalement des réactions non immédiates.

Les caractéristiques de notre population ainsi que les caractéristiques de la réaction initiale sont semblables à celles d'autres études (4, 11, 18). Il s'agit d'enfants dont la médiane d'âge est située entre 3 et 5 ans au moment de la réaction initiale. Les symptômes sont pour moitié à type d'EMP et pour l'autre moitié à type d'urticaire. De plus, comme dans notre étude, aucune réaction sévère n'a été observée (19).

La répartition des bêta-lactamines concernées lors de la réaction initiale est semblable à celle d'autres études, avec tout d'abord l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique suivie des céphalosporines de troisième génération (18).

Dans notre étude, aucun enfant n'a réagi suite au TRO cefpodoxime. De même, Romano et al, dans une étude publiée dans *Pediatrics* en 2008, ne retrouvent aucun enfant réagissant suite à un TRO aux céphalosporines de troisième génération parmi 105 enfants ayant eu une réaction d'hypersensibilité non immédiate (13).

Dans notre étude, 50% (7/14) des réactions faisant suite au TRO sont finalement immédiates car observées à J1 du TRO alors que la réaction initiale était non immédiate. De plus, les symptômes immédiats sont peu reproductibles. En effet, nous avons observé beaucoup de troubles digestifs alors qu'initialement, les réactions étaient principalement cutanées. Heureusement, aucune réaction immédiate suite au TRO n'a été sévère.

Dans notre étude, 4% des enfants ont réagi lors d'une prise ultérieure de bêta-lactamine. Il s'agissait de réactions non sévères à type d'urticaire. Dans les mêmes proportions, Ponvert et al, dans une étude prospective publiée dans *Allergy* en 2007 retrouvent 7,5% de réactions suspectes d'allergie médicamenteuse suite à une prise ultérieure à la réintroduction de bêta-lactamine et 2,1% d'allergie confirmée aux bêta-lactamines. Ces réactions sont des urticaires, EMP et éruptions non étiquetées (20). Ces résultats suggèrent que le fait de réintroduire l'antibiotique puisse sensibiliser à nouveau l'enfant à cet antibiotique.

Pourtant dans une étude publiée en 2002, Solensky et al, ne retrouvent aucune sensibilisation suite à l'administration de 3 traitements de 10 jours par pénicilline V chez 46 patients adultes ayant eu une réaction de type immédiate aux pénicillines (9).

Chez l'enfant, selon Pichichero et al, 10% des patients ayant un bilan allergologique initial négatif ont des tests cutanés à lecture immédiate positifs dans les 2 à 4 semaines suivant leur TRO bien toléré (21). Toutefois, il semblerait que cette sensibilisation soit éphémère et bien souvent non pathogène (3).

Des études menées sur des patients ayant eu une réaction de type immédiate semblent indiquer que plusieurs prises rapprochées de l'antibiotique favoriseraient la sensibilisation contrairement à un traitement unique plus prolongé (21). Ceci n'est pas décrit pour les réactions de type non immédiates.

Nous avons remarqué dans notre cohorte que les enfants ayant repris la bêta-lactamine réintroduite sont significativement plus jeunes (2,8 ans en moyenne) que ceux ne l'ayant pas reprise (4 ans en moyenne) ($p=0,048$). Cela peut s'expliquer par le fait que le jeune enfant qui débute la vie en collectivité a plus fréquemment besoin d'antibiotiques que le plus grand.

Or, une antibiothérapie de seconde intention, prescrite suite à une contre-indication d'une famille d'antibiotique peut parfois avoir des conséquences dramatiques et mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Par exemple, une femme enceinte « étiquetée allergique aux bêta-lactamines » ne pourra pas être traitée par céphalosporine de troisième génération en cas de pyélonéphrite aigüe gravidique mais par une quinolone. Les quinolones demeurent un traitement de seconde intention, parfois moins efficace et pouvant entraîner un sur-risque d'accouchement prématuré et d'infection materno-fœtale. (recommandations de la société de pathologie infectieuse de langue française, décembre 2015)

Dans notre étude, nous n'avons observé aucune réaction sévère aux bêta-lactamines, tout comme les autres études pédiatriques qui retrouvent un taux très faible de réaction sévère (4, 11, 13, 18, 21, 22). Alors que chez l'adulte, des réactions non immédiates sévères comme les toxidermies sont possibles (10, 23, 24).

Il est donc utile de réintroduire les antibiotiques suspects d'allergie dès le plus jeune âge afin que l'antibiothérapie prescrite soit adaptée à l'infection et que le diagnostic soit redressé le plus rapidement possible.

L'objectif secondaire de ce travail était de tenter de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'une origine immuno-allergique lors de la réaction initiale. A ce sujet, nos résultats ne sont pas statistiquement significatifs et aucun facteur prédictif ne semble se dégager de nos analyses. Ceci peut s'expliquer en grande partie par le manque de puissance statistique lié à la petitesse de l'échantillon de patients ayant réagi (n=16). Malgré tout, comme dans d'autres études, il semblerait que les variables suivantes : sexe, âge de l'enfant et le terrain atopique ne soient pas des facteurs prédictifs d'allergie et donc de réaction suite au TRO (4, 18).

L'absence de facteur prédictif d'une origine immuno-allergique à la réaction d'hypersensibilité confirme, si besoin est, que le TRO reste le gold standard pour diagnostiquer une allergie médicamenteuse non immédiate chez l'enfant.

Nous avons été surpris de constater que la proportion d'enfants ayant eu une urticaire lors de la réaction initiale était plus importante chez les enfants ayant réagi suite au TRO (73,3%) que chez les enfants n'ayant pas réagi suite au TRO (46%). L'urticaire est plus volontiers associée à une réaction de type I selon la classification des hypersensibilités de Gell et Coombs, alors que l'EMP est plus souvent associé à une réaction non immédiate de type IV. Cependant, pour la plupart des enfants de notre étude, les IgE spécifiques pénicillines étaient négatives et la réaction survenait plus de 8 heures après la première prise médicamenteuse.

Ponvert et al, retrouvent eux aussi, parmi les enfants suspects d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines ayant réagi au TRO, 62,5% d'urticaire lors de la réaction initiale (18).

L'urticaire peut donc survenir lors de réactions non immédiates et non IgE-médiées.

Du fait d'un recueil rétrospectif des données, nous avons choisi de repousser la frontière entre hypersensibilité immédiate et non immédiate en considérant toute réaction survenant à partir de la deuxième prise médicamenteuse comme non immédiate (soit 8 à 12 heures après la prise). Or, selon les recommandations de l'ENDA/EAACI (académie européenne d'allergologie et immunologie clinique), les réactions non immédiates surviennent à partir de 6 heures après la première prise. D'autres auteurs considèrent que les réactions retardées débutent à la 48ème heure, les réactions accélérées se situant entre 2 et 48 heures et les réactions immédiates avant 2 heures (20).

Dans notre étude, le fait d'avoir défini comme non immédiate une réaction survenant à partir de la huitième heure après la prise ne semble pas avoir eu d'incidence car le délai de réaction lors de la réaction initiale (délai moyen de 3,5 jours) est comparable à celui retrouvé dans d'autres études (11, 18).

De plus, bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative, nous avons été étonnés de constater que le délai de réaction lors du TRO était inférieur à celui qui a été observé lors de la réaction initiale. Or, pour 7 enfants soit la moitié d'entre eux, la réaction faisant suite au TRO a eu lieu à J1 soit dans les 8 heures après la première dose. Ceci évoque plutôt une réaction de type immédiate. Mais si nous ne regardons que les enfants ayant réagi au moins 8 heures après le TRO, le délai moyen de réaction est de 4,5 jours, alors qu'il est de 3,5 jours pour la réaction initiale. Ceci est comparable à l'étude menée par Ponvert et al, en 2001, qui retrouvent un délai similaire entre réaction initiale et réaction suite au TRO (18).

Le recueil rétrospectif des données est la principale limite de cette étude. Néanmoins les données concernant la réaction d'hypersensibilité initiale et le bilan allergologique (tests cutanés, IgE spécifiques et déroulement du J1 du TRO) sont assez fiables puisque recueillies dans le dossier médical de l'enfant. De plus, la prise en charge de l'enfant et la tenue du dossier médical étaient réalisées par le même médecin pour tous les enfants inclus, aussi bien pour la consultation d'allergologie que pour l'hospitalisation de jour.

En revanche, nous pouvons nous interroger sur la fiabilité des données recueillies lors du questionnaire téléphonique. Le délai d'appel après le TRO a parfois été long (en moyenne 2 ans et demi), et les données portant sur une éventuelle prise ultérieure de l'antibiotique réintroduit sont contestables, *a fortiori* quand les parents n'ont pas eu l'occasion de vérifier l'information dans le carnet de santé de l'enfant. Il est par contre licite de penser que la présence d'une réaction dans les 8 jours après le TRO constitue un événement marquant, pouvant être retranscrit avec fidélité par les parents.

Par ailleurs, malgré un interrogatoire et un examen clinique minutieux le jour du TRO, nous remarquons qu'il est difficile chez l'enfant de s'affranchir complètement des épisodes infectieux qui sont récurrents à cet âge. Les infections virales de l'enfant restent la première cause d'éruption de type EMP et d'urticaire (25). Et nous ne pouvons pas contrôler l'apparition d'une virose dans les 8 jours suivant le TRO ni même le fait qu'une prescription ultérieure de bêta-lactamine ait eu lieu pour une infection en réalité d'origine virale.

Caubet et al, dans une étude publiée dans le Journal of Allergy and Clinical Immunology en 2011 retrouvent 66% de prélèvements pharyngés virologiques positifs parmi les enfants ayant un TRO négatif aux bêta-lactamines suite à une réaction non immédiate (26).

Nous avons été surpris du nombre de réactions faisant suite au TRO à type de troubles digestifs. En effet, 6 enfants sur 14 ont eu des troubles digestifs. Pour 5 de ces 6 enfants, il s'agissait d'une réintroduction d'amoxicilline – acide clavulanique. Tous ces enfants avaient eu une éruption cutanée isolée lors de la réaction initiale. Nous n'avons pas de certitude quant à l'origine de ces troubles digestifs : allergie ou intolérance digestive simple. En effet, seul un enfant a eu par la suite une éruption (enfant 9 du Tableau 2.). La frontière entre réaction allergique et effet secondaire d'un médicament reste difficile à définir.

Néanmoins, les vomissements, diarrhées et nausées sont comptés parmi les effets indésirables fréquents (entre 1/10 et 1/100) pour cet antibiotique (Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé concernant l'amoxicilline – acide clavulanique, Augmentin® ENFANTS) (27).

Tout comme le confirment nos résultats, en cas de suspicion d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines chez l'enfant, le risque de réaction sévère suite au TRO est très faible. Par ailleurs, le taux d'allergie médicamenteuse vraie chez l'enfant est largement surestimé et ne concernerait que 15% des enfants suspects d'allergie.

Mais le parcours de l'enfant pour arriver au diagnostic est long. Ces enfants sont tout d'abord vus en consultation par un allergologue qui reprend l'anamnèse et réalise les tests cutanés puis dans un second temps, une hospitalisation de jour est programmée pour le TRO. Il s'agit d'une journée entière d'hospitalisation pour l'enfant et au moins un de ses parents et peu de places sont disponibles.

Aussi de nombreuses équipes commencent à organiser des TRO en ambulatoire. Ces TRO sont pratiqués en milieu hospitalier, avec la possibilité de convertir la consultation en hospitalisation en cas de réaction.

Colas et al, dans une étude prospective récente menée au CHU de Nantes, ont établi des critères pouvant conduire à un TRO en ambulatoire. Celui-ci était réservé aux enfants sans comorbidité ni réaction initiale sévère, ayant eu une réaction d'hypersensibilité non immédiate (principalement EMP et urticaire). Soixante et onze enfants soit 66% de leur effectif ont pu bénéficier de ce « protocole rapide ». Il y a eu une seule réaction dans ce groupe (un EMP de résolution rapide et spontanée). Quatre-vingt-trois pour cent de leur cohorte initiale étaient des enfants suspects d'allergie à l'amoxicilline plus ou moins associé à l'acide clavulanique (19).

De plus, le diagnostic d'allergie non immédiate aux antibiotiques dépend en grande partie de la dose cumulée d'antibiotique réintroduit et de la durée du TRO. La réalisation du TRO de façon ambulatoire permet donc aussi de poursuivre l'antibiotique durant plusieurs jours à domicile afin de ne pas sous diagnostiquer des allergies non immédiates (8).

Cependant, dans notre étude nous avons pu constater une certaine réticence à la reprise de la bêta-lactamine initialement incriminée et cela après un TRO en hospitalisation de jour et une poursuite de l'antibiotique pendant 48 heures au domicile.

Alors que 85% des enfants ne sont finalement pas allergiques aux bêta-lactamines, seuls 50% en reprennent car l'allergie fait peur aux familles et aux médecins traitants. Il est donc peu dangereux et facile de réaliser un TRO aux bêta-lactamines mais il est difficile de convaincre les familles et leurs médecins. Même à l'issue d'une journée d'hospitalisation avec remise d'un courrier autorisant la reprise de l'antibiotique réintroduit, il n'est pas garanti que le patient en reprendra en cas de besoin.

Nous pouvons donc nous demander si cette réticence partagée entre famille et médecin traitant ne serait pas plus importante en cas de TRO ambulatoire. Des études complémentaires sur le devenir de ces patients anciennement « étiquetés allergiques » aux bêta-lactamines sont à envisager afin de mieux cerner les réticences à la reprise d'un antibiotique ayant entraîné une éruption cutanée et désormais autorisé.

De la même manière, certaines équipes proposent de s'affranchir des tests cutanés chez les enfants suspects d'allergies non immédiates aux bêta-lactamines. En effet, comme nous l'avons vu précédemment les tests cutanés sont peu sensibles en ce qui concerne l'allergie médicamenteuse non immédiate (3). Dans plusieurs études, les TRO ainsi réalisés en première intention (sans test cutané préalable) n'ont entraîné aucune réaction sévère (26, 28).

Ainsi, Moral et al, dans une étude publiée en 2011, réalisent un TRO sans test cutané préalable chez 50 enfants ayant eu une réaction non immédiate non sévère aux bêta-lactamines. Sur 50 TRO, ils n'observent qu'une seule réaction (un EMP 8 heures après le TRO amoxicilline) (28).

D'ailleurs Host et al, pour l'ENDA/EAACI en 2003 dans *Allergy* suggéraient déjà que nous pourrions nous passer des tests cutanés pour les EMP de l'enfant, ce qui permettrait un gain de temps considérable dans la prise en charge de l'enfant (29).

5. CONCLUSION

Malgré la fréquence élevée des éruptions faisant suite à une prescription de bêta-lactamines, les réactions allergiques sont finalement assez rares. Bien souvent, ces réactions sont reproductibles et non sévères. Néanmoins en l'absence de facteurs prédictifs d'allergie, le TRO reste indispensable en cas de tests cutanés négatifs. Celui-ci permet d'établir un diagnostic et comporte peu de risque lorsqu'il s'agit de réactions non immédiates aux bêta-lactamines. C'est pourquoi quelques équipes commencent à simplifier les protocoles de TRO pour ces réactions non immédiates. Le TRO réalisé de façon ambulatoire en consultation hospitalière semble envisageable pour les réactions non immédiates aux bêta-lactamines chez l'enfant et permettrait d'éliminer beaucoup de diagnostics erronés d'allergie aux bêta-lactamines.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bousquet PJ, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Rev Fr Allergol*. 2005 ; 45 : 626-32.
- [2] Demoly P. Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. *Rev Fr Allergol*. 2008 ; 48 : 32-8.
- [3] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux bêtalactamines. *Arch Pediatr*. 2003 ; 10 : 658-65.
- [4] Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999 ; 104 : 45-53.
- [5] Ponvert C. Valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol*. 2006 ; 46 : 14-28.
- [6] Abbas KA, Lichtman AH, Pillai S. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson 2013 ; 4^{ème} édition : 189-93.
- [7] Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Médecine sciences* 2003 ; 19 : 327-36.
- [8] Ponvert C, Scheinmann P. Les réintroductions médicamenteuses chez l'enfant peuvent-elles être effectuées en ambulatoire ?... oui. *Rev Fr Allergol*. 2010 ; 50 : 179-83.
- [9] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med*. 2002 ; 162 : 822-6.
- [10] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al, pour l'ENDA. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004 ; 59 : 1153-60.

- [11] Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martinez-Molero MI et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009 ; 64 : 229-33.
- [12] Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant : conduite diagnostique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2013 ; 28 : 109-14.
- [13] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, PJ Bousquet. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008 ; 122 : 521-7.
- [14] Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S. et al, pour l'ENDA. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Rev Fr Allergol.* 2000 ; 40 : 494-9.
- [15] Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests : up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013 ; 9-12.
- [16] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al, pour l'ENDA. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions : general considerations. *Allergy* 2003 ; 58 : 854-63.
- [17] Bousquet PJ, Rance F, Deschildre A, de Blay F, Lefrant JY, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Rev Fr Allergol.* 2007 ; 47 : 323-32.
- [18] Ponvert C, Chedevergne F, Le Bourgeois M, de Blic J, Paupe J, Scheinmann P. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines chez l'enfant par les tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée et par les tests de réintroduction. *Rev Fr Allergol.* 2001 ; 41 : 544-54.

- [19] Colas H, David V, Molle I, Bernier C, Magnan A, Pipet A. Tests de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant : hospitalisation ou consultation ? Proposition d'un arbre décisionnel. Rev Fr Allergol. 2014 ; 54 : 300-6.
- [20] Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Le Bourgeois M, de Blic J. Allergy to betalactam antibiotics in children : a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. Allergy 2007 ; 62 : 42-6.
- [21] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy : Reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. J Pediatr. 1998 ; 132 : 137-43.
- [22] Ponvert C. Cas clinique : à propos d'un syndrome de Stevens-Johnson chez un enfant. Rev Fr Allergol. 2013 ; 53 : 91-4.
- [23] Wolf R, Orion E, Batsheva M, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol. 2005 ; 23 : 171-81.
- [24] Khan DA. Cutaneous drug reactions. J Allergy Clin Immunol. 2012 ; 130 : 1225-31.
- [25] Barbaud A. Toxidermies avec manifestations systémiques. Manifestations dermatologiques des connectivites, vascularites et affections systémiques apparentées, Springer 2007.
- [26] Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood : a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol. 2011 ; 127 : 218-22.
- [27] Résumé des Caractéristiques du Produit Augmentin® 100mg/12.50mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, mis à jour le 20/01/2014. Disponible sur internet : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66853013&typedoc=R&ref=R0235130.htm>

[28] Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocole for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol.* 2011 ; 39 : 337-41.

[29] Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA et al, pour l'EAACI. Allergy testing in children : why, who, when and how ? *Allergy* 2003 ; 58 : 559-69.

ANNEXE 1.

TEST DE REINTRODUCTION D'UN MEDICAMENT PAR VOIE ORALE

Date : _____ **Infirmière :** _____
Nom , prénom, date de naissance : _____ **Médecin :** _____
Perfusion : oui **non**
Médecin prescripteur, adresse : _____ **- Médecin traitant**
 - Allergologue

Médicament à réintroduire : **Amoxicilline 100mg/kg/jour ou 2 grammes**

Derniers examens concernant le médicament :

- Tests cutanés :
- IgE spécifiques :

Remarques :

DONNER 1 DOSE TOUTES LES 30 MINUTES, DERNIERE DOSE A 13HEURES

Heure (/30 min)					
Dose, unité	Placebo 1 ml SP				
Constantes	FC : TA : SaO2, DEP :				
Réaction					

Heure (/30 min)					
Dose, unité					
Constantes	FC : TA : SaO2, DEP :				
Réaction					

Dose cumulée :

Surveiller pendant 4 heures après la dernière dose

HDJ de pédiatrie/Service d'EFR, CHU de Poitiers, mise à jour février 2011 (Dr J.MULLIEZ).

COMMENTAIRES :

CONCLUSION :

CAT :

EXAMENS A PREVOIR :

ATTENTION : si réaction, même minime (douleur abdominale,...) : faire un dosage

- de **tryptase** sérique à **T0, T1heure** et **T3heures**
- d'**histamine** sérique à **10 minutes**

HDJ de pédiatrie/Service d'EFR, CHU de Poitiers, mise à jour février 2011 (Dr J.MULLIEZ).

ANNEXE 2.

QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE

Date de l'appel :

Interlocuteur : - père

- mère

Nom :

Prénom :

DDN :

ATB :

AMOXICILLINE ⇔ AUGMENTIN®-AMOXICILLINE/Acide clavulanique

ORELOX® = CEFPODOXIME

Date TPO :

- | | | | |
|--|------------|------------|------------|
| 1) <u>Poursuite 48 heures ?</u> | OUI | NON | NSP |
| 2) <u>Réaction dans les 8 jours suivant le TPO ?</u> | OUI | NON | NSP |

a. Si oui, laquelle (délai, symptômes, durée) ?

.....

b. Quel(s) traitement(s) symptomatique ?

ORELOX®/CEFPODOXIME

- | | | | |
|--|------------|------------|------------|
| 3) <u>ATB AMOXICILLINE/AUGMENTIN® repris ?</u> | OUI | NON | NSP |
|--|------------|------------|------------|

a. Si oui, réaction ? **OUI** **NON** **NSP**

Si oui, délai, symptômes, durée, traitement :

.....

b. Si non, autre(s) ATB repris ? **OUI** **NON** **NSP**

i. Le(s)quel (s)?

ii. Réaction ? **OUI** **NON** **NSP**

iii. Si oui, délai, symptômes, durée, traitement

RESUME

Introduction- Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse concernent 7 à 10% de la population et sont très fréquentes chez l'enfant, surtout lorsqu'il s'agit de réaction non immédiate aux bêta-lactamines. L'objectif de notre étude était de connaître la fréquence de l'allergie non immédiate aux bêta-lactamines chez l'enfant mais aussi le taux d'enfant ayant repris l'antibiotique après une réintroduction bien tolérée.

Matériel et méthodes- Cent cinq enfants suspects d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines ayant eu un test de réintroduction par voie orale (TRO) au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers entre février 2011 et juillet 2015 ont été inclus dans notre étude rétrospective et observationnelle menée à l'aide d'un questionnaire téléphonique proposé aux parents et portant sur les symptômes survenus pendant ou dans les suites du TRO et la reprise de l'antibiotique réintroduit.

Résultats- Seize enfants (15,2%) sur 105 ont réagi suite au TRO dont 2 lors d'une prise ultérieure. Aucune réaction sévère n'a été observée. Les réactions sont pour la grande majorité cutanées (urticaire et exanthème maculo-papuleux). Seuls 50% des enfants qui ont toléré le TRO reprennent l'antibiotique réintroduit. Aucun facteur prédictif d'une origine immuno-allergique n'a pu être mis en évidence.

Discussion et Conclusion- Le TRO reste le gold standard pour confirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse et permet, chez l'enfant, d'éliminer 85% de faux diagnostic d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines.

Les réactions occasionnées par le TRO étant peu sévères, les réintroductions de bêta-lactamines pourraient se dérouler de façon ambulatoire pour beaucoup d'enfant ayant eu une réaction cutanée non immédiate aux bêta-lactamines y compris s'il s'agissait d'une urticaire.

Mots clés- Enfants, allergie non immédiate, bêta-lactamines, test de réintroduction.



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction- Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse concernent 7 à 10% de la population et sont très fréquentes chez l'enfant, surtout lorsqu'il s'agit de réaction non immédiate aux bêta-lactamines. L'objectif de notre étude était de connaître la fréquence de l'allergie non immédiate aux bêta-lactamines chez l'enfant mais aussi le taux d'enfant ayant repris l'antibiotique après une réintroduction bien tolérée.

Matériel et méthodes- Cent cinq enfants suspects d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines ayant eu un test de réintroduction par voie orale (TRO) au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers entre février 2011 et juillet 2015 ont été inclus dans notre étude rétrospective et observationnelle menée à l'aide d'un questionnaire téléphonique proposé aux parents et portant sur les symptômes survenus pendant ou dans les suites du TRO et la reprise de l'antibiotique réintroduit.

Résultats- Seize enfants (15,2%) sur 105 ont réagi suite au TRO dont 2 lors d'une prise ultérieure. Aucune réaction sévère n'a été observée. Les réactions sont pour la grande majorité cutanées (urticaire et exanthème maculo-papuleux). Seuls 50% des enfants qui ont toléré le TRO reprennent l'antibiotique réintroduit. Aucun facteur prédictif d'une origine immuno-allergique n'a pu être mis en évidence.

Discussion et Conclusion- Le TRO reste le gold standard pour confirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse et permet, chez l'enfant, d'éliminer 85% de faux diagnostic d'allergie non immédiate aux bêta-lactamines.

Les réactions occasionnées par le TRO étant peu sévères, les réintroductions de bêta-lactamines pourraient se dérouler de façon ambulatoire pour beaucoup d'enfant ayant eu une réaction cutanée non immédiate aux bêta-lactamines y compris s'il s'agissait d'une urticaire.

Mots clés- Enfants, allergie non immédiate, bêta-lactamines, test de réintroduction.