ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

PARTICULARITES DU BILAN ALLERGOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT

8ème CFA 19 avril 2013

Docteur Thierry BOURRIER

Consultation d'allergologie infantile

Hôpitaux pédiatriques de NICE CHU-LENVAL
57 Avenue de la Californie 06200 NICE

T. Bourrier (Nice)

CONFLITS D'INTERÊT

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles
  - –Mead-Johnson
  - –Menarini
  - –Nestle
  - –Nutricia Nutrition Clinique
  - –MSD
  - –Stallergènes
  - –Pharmacia
- Intérêts indirects : néant

Allergie médicamenteuse

Encore moins réelle quand « présumée » que chez l' adulte

Result of drug hypersensitivity evaluations in a large groupe of children and adults.

Rubio et al. Clin Exp Allergy 2011; 42: 123-130 (base DAHD)

3275 patients de tous âges

4370 réactions (essentiellement cutanées)

« présumées » allergiques aux médicaments

Enfants :10,6% adultes :16,5%

Allergie médicamenteuse

- L'enfant

  est très souvent traité (à tort? virus?) par antibiotiques
  est très souvent traité par antipyrétiques et AINS
  est assujetti aux virus de « la maladie d' adaptation »

- Risque de réactions graves plus rare en pédiatrie

  Renaudin JM. Anaphylaxie médicamenteuse sévère : analyse de333 cas
  Enregistrés par le réseau d' allergovigilance sur une période de 9 ans

  33 enfants : 9,9 %

- Médicament moins indispensable en général que chez l'adulte…

  sauf dans certaines populations à risque : mucoviscidose

Unreliable history… quelle stratégie diagnostique?

Allergie médicamenteuse

- Diagnostic très souvent évoqué
- « Étiquette » qui colle toute la vie
- Equilibre entre
  - stratégie d' évitement (raisonnable)
  - infirmer le diagnostic

Un des bilans les plus lourds en allergologie pédiatrique

Refus des IDR pour 20 des 110 enfants inclus

The role of penicillin in benign skin rashes in childhood : a prospective stuy based on drug rechallenge
Caubet JC. JACI 2011; 127:218-22

Grands principes du bilan

- Anamnèse : toujours
- Tests cutanés : souvent
- Tests in vitro : parfois

- Test de provocation (réintroduction)

A discuter au cas par cas

ANAMNESE

Anamnèse

- en théorie trépied

  Courrier détaillé du médecin traitant
  Interrogatoire des parents
  Lecture du carnet de santé

- Le tabouret peut être bancal…

  Courrier très succint (inexistant)
  Famille « amnésique » (très long délai parfois)
  Carnet de santé oublié, non rempli….

LA REACTION PRESUMEE ALLERGIQUE

- Nature de la réaction

  fréquence +++ des éruptions cutanés
- Chronologie de la réaction

  délai après la première prise de la cure
- Durée de la réaction

- Le médicament

  Prise antérieure ou première prise

  du médicament

  de la classe médicamenteuse

  Tolérance antérieure

  Prise maternelle grossesse et/ou allaitement

LA REACTION PRESUMEE ALLERGIQUE

Une sensibilisation nécessite
Un contact préalable

1) sensibilisations occultes possibles ?

- in utero ou par l'allaitement maternel
- aliments contaminés par des médicaments (ATB)
- traitements non inscrits dans le carnet de santé

2) hypersensibilité non allergique
(antalgiques-antipyrétiques-AINS, etc)

3) premier traitement prolongé et rares réactions d'HSR

LA REACTION PRESUMEE ALLERGIQUE

Traitements depuis la réaction

- Médicament proche
  - Ibuprofen -paracétamol-AINS
  - céphalosporines -pénicillines

- Voire médicament lui même !

Ce qui est toléré ne doit pas être testé
Bilan (et consultation) inutile?
En amont de l' allergologue

LA REACTION PRESUMEE ALLERGIQUE

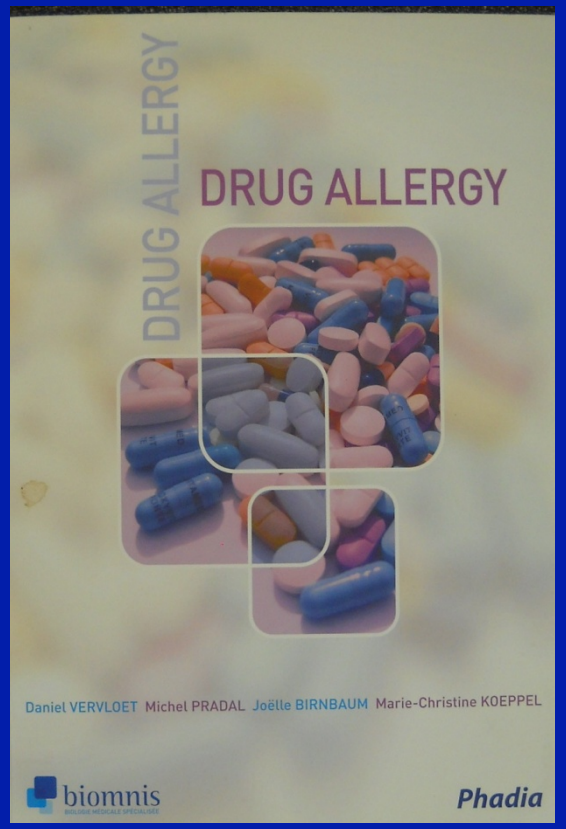
- « Bible » en consultation

  L' allergie médicamenteuse

  de l' école marseillaise

- service de pharmacovigilance

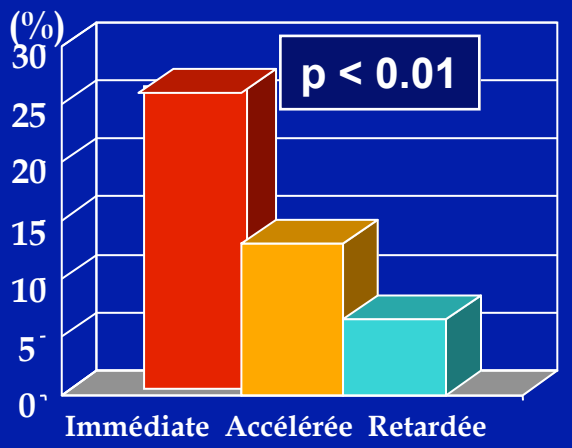
  le plus proche



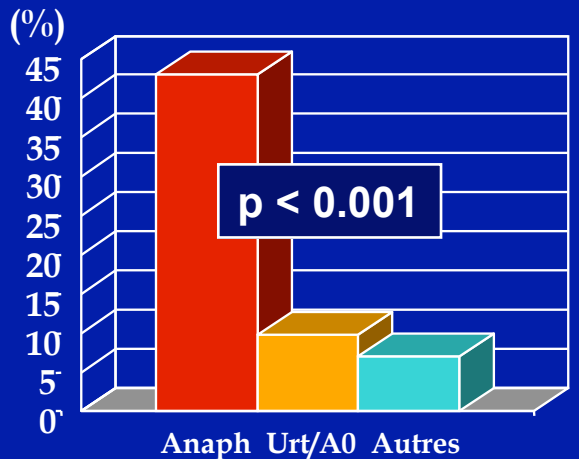
IMPUTABILITE :TYPE ET CHRONOLOGIE

Result of drug hypersensitivity evaluations in a large groupe of children and adults
Rubio et al. Clin Exp Allergy 2011; 42: 123-130 (base DAHD)

Anaphylaxie
Chronologie immédiate
Toxidermies



Urticaire(angiooedème)
chronologie accélérée/retardée



Réactions bénignes mal définies
chronologie retardée

Betalactam allergy in children. Ponvert et al. Pediatrics 1999.

Bilan infectieux : Sérologies/microbiologie

- Au moment de la réaction présumée allergique

  Si Erythème polymorphe ou SSJ

  Et le classique EMP « obligatoire » de la MNI

  Herpes

  Mycoplasme

  EBV

  Coxsackies

- Fréquence des causes infectieuses

  plus importante chez l' enfant

A propos d' un syndrôme de Stevens-Johnson chez un enfant.

Ponvert C. Rev Franc Allergol 2013, 53 : 91-4

Au total clinique évoquant une possible hypersensibilité médicamenteuse

Type d'HS	Nature des réactions	Chronologie des réactions
Immédiate (IgE) ou non allergique	Urticaire ± oedème, gêne laryngée bronchospasme hypotension, choc	Immédiate ou très accélérée par rapport à début du traitement ou dernière prise
Non immédiate (Lymphos T)	Urticaire ± oedème, RMP, EMM, NET, DRESS, PEAG, etc.	Accélérée ou retardée par rapport à début du traitement ou dernière prise
Toutes HS allergiques	Récidives lors de traitements successifs - aggravation des symptômes - raccourcissement du délai entre la réaction et le début du traitement ou la dernière prise	

TESTS CUTANES

TESTS CUTANES A LECTURE IMMEDIATE

Valeur diagnostique (sensibilité, spécificité, VPP et VPN)

macrolides
sulfamides
quinolones
antalgiques, antipyrétiques, AINS
Insulines

Mauvaise ou mal connue

absence de standardisation des TC
histaminolibération non spé (quinolones)
TP non ou rarement effectués
réactions d'HS non spécifique (AINS)

bêtalactamines, rifampicine/rifamycine (?)
vaccins (anatoxines, ovalbumine, gélatine)
corticoïdes
myorelaxants et latex
povidone, chlorhexidine, mercurochrome

Bonne à très bonne

standardisation des TC
non histaminolibérateur non spécif.
TP effectués
réactions authentiquement IgE-dépendantes

TESTS CUTANES A LECTURE IMMEDIATE

les bêtalactamines

1)Témoins

- Positif (histamine, codeine)
- Négatif

2)Allergopen® (?)

- PPL
  - –prick : pure
  - –IDR : pure
- MDM
  - –pricks : 1/100 - 1/10 - pure
  - –IDR : 1/100 - 1/10 - pure

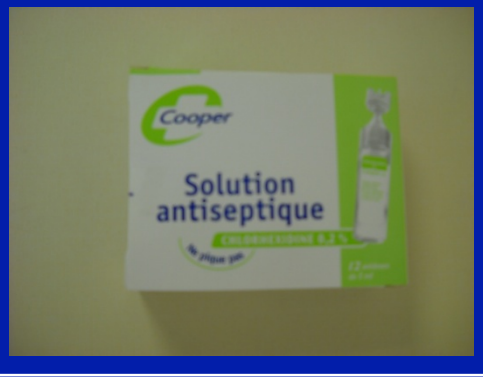
3)Betalactamines (forme injectable)

- Benzyl-penicilline
  - –pricks : 250 - 2 500 - ≤ 25 000 UI/ml
  - –IDR : 250 - 2 500 - ≤ 25 000 UI/ml
- Autres betalactamines
  - –pricks : 0,25 - 2,5 - ≤ 25 mg/ml
  - –IDR : 0,25 - 2,5 - ≤ 25 mg/ml

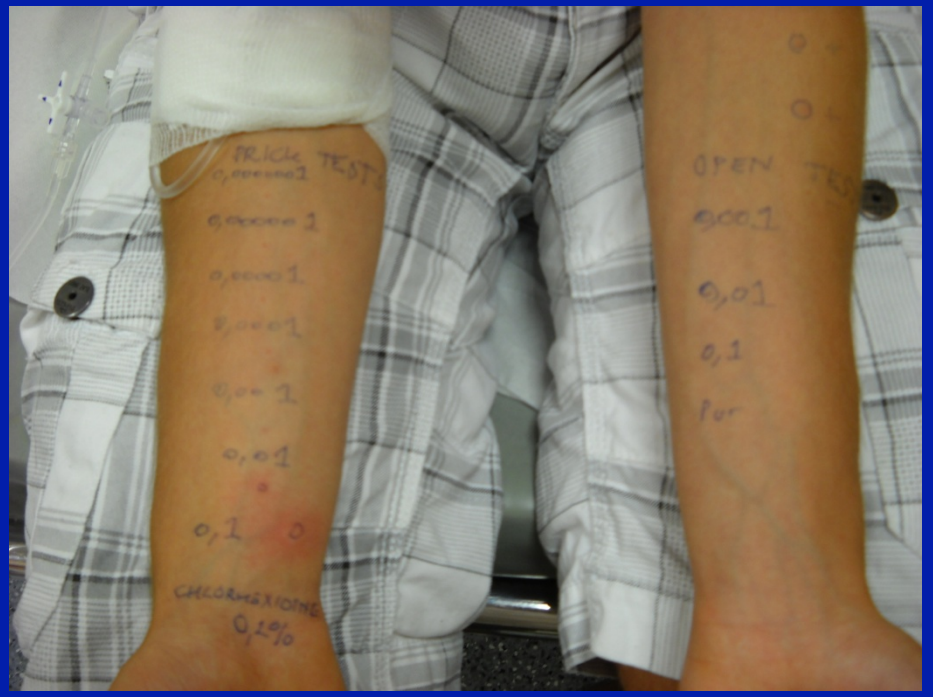
Long
Lourd
Désagréable
Cotation CCAM
insuffisante…
FGRB002 32€60
FGRB001 36€60

TESTS CUTANES A LECTURE IMMEDIATE

IDR Piperacilline



Pricks chlorhexidine



TESTS CUTANES A LECTURE RETARDEE

Valeur diagnostique (sensibilité, spécificité, VPP et VPN)

eczémas

(de contact, par ingestion/injection)

photosensibilisations

EPF

Bonne à très bonne

réactions d'HSR typiques

Urticaires non immédiates

EMP

EP généralisés atypiques

PEAG, NET, DRESS

Mauvaise

absence de standardisation des TC

IDR et/ou patch-tests,

solvants, concentrations)

caractère polymorphe et évolutif

de la réaction d'HSR

TESTS CUTANES A LECTURE RETARDEE

-

Lecture retardée voire « hyper »retardée

IDR et patch tests

Histoire clinique « retardée »

non IgE médiée

physiopathologie mal définie

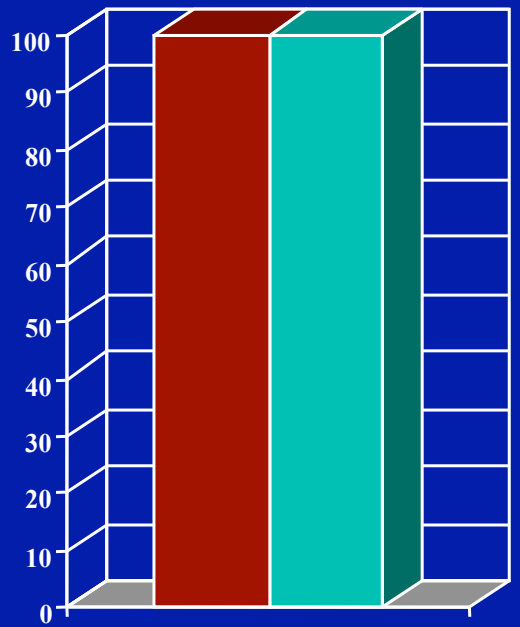
Etudes et résultats aléatoires

Pas (peu) de standardisation

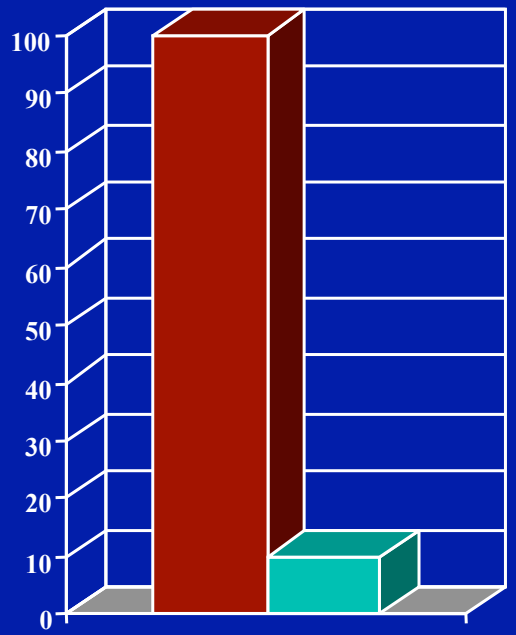
IDR et patch Claforan

TESTS CUTANES A LECTURE RETARDEE

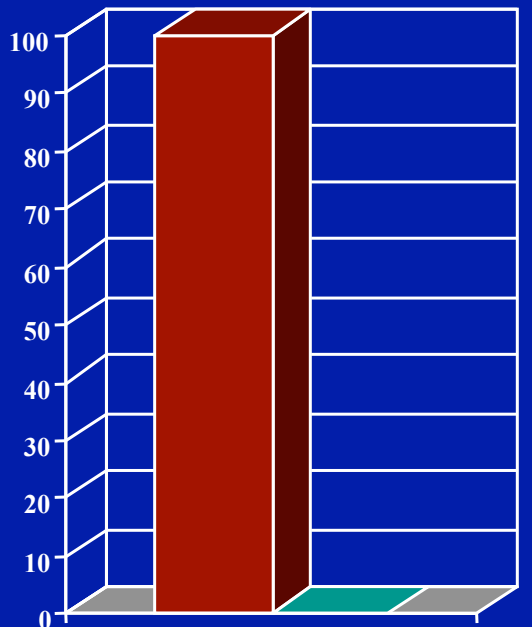
Sensibilité des patch-tests variable selon les concentrations de bêtalactamines et le véhicule



Vaseline 50 %
Saline 20 mg/ml



Vaseline 25 %
Saline 2 mg/ml



Vaseline 5 %
Saline 0,2 mg/ml

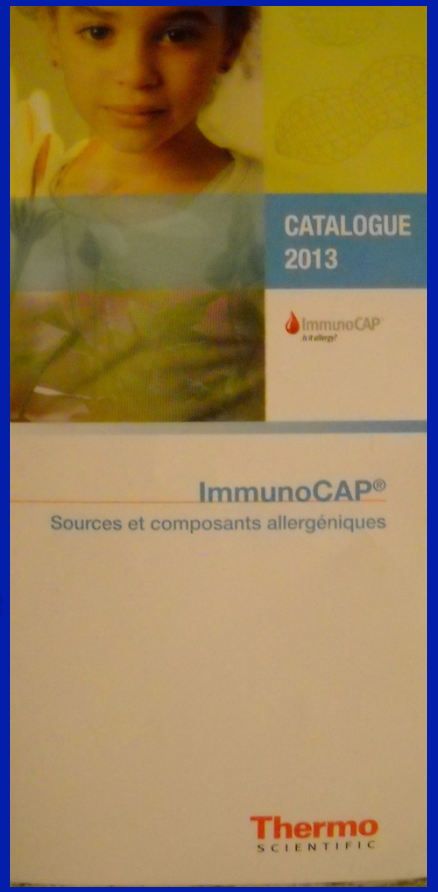
Skin test evaluation in non immdiate allergic reactions to penicillins.Torres MJ ; Allergy 2004; 59: 219-24

TESTS BIOLOGIQUES

TESTS BIOLOGIQUES

IgE spécifiques pour quelques médicaments

- ßlactamines : peni G (c1) et V (c2)
  ampicilline (c5)
  amoxicilline (c6)
  cefaclor (c7)
- Vaccins : anatoxine tétanique (Rc208)
  œuf, gélatine (c74), formaldéyde
- Chlorexidine(c8)
- *Latex et ses recombinants*



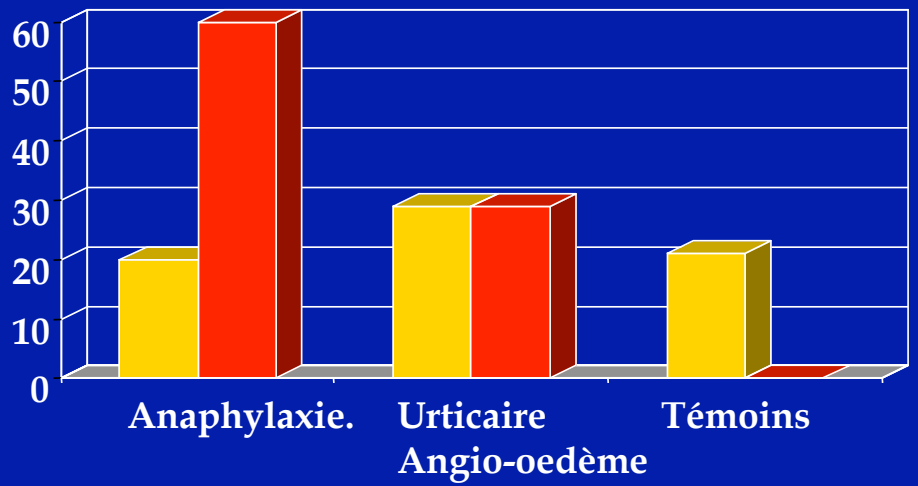
Intérêt limité aux réactions allergiques IgE dépendantes
Sensibilité inférieure à celle des tests cutanés

TESTS BIOLOGIQUES

Tests d'activation cellulaire (TLH, CAST, TAB)

(en théorie) pour tous médicaments (solubles)

Matériel (laboratoires équipés et entraînés)
Quantité de sang (≥ 10-20 ml/allergène)
Coûteux et non remboursés
Sensibilité variable (substance, labo, patient dépendante)



Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy.
Abuaf N, Clin Exp Allergy 2008; 38 :921-8.

TESTS DE PROVOCATION REINTRODUCTION

Test de réintroduction

The objective of a graded challenge is to cautiously introduce a drug in patients who are unlikely to be allergic to it

Ann Allergy Immunol 2010,105

Test de réintroduction

- Confirmer ou infirmer la responsabilité

Du médicament suspecté

- Proposer une alternative thérapeutique

En démontrant la tolérance

Drug provocation testing in the diagnosis ofdrug hypersensitivity reactions : general consideration
Enda-EAACI . Allergy 2003 :58 :854-63

Bridel

Test de réintroduction sans bilan préalable?

- réactions peu/non évocatrices :

  tests de provocation/réintroduction d' emblée

  et même à domicile

  The role of penicillin in benign skin rashes in childhood : a prospective stuy based on drug rechallenge
  Caubet JC. JACI 2011; 127:218-22

- réactions ± évocatrices ou test de provocation positif :
  - Tests cutanés (si validés)
  - Tests in vitro (si existants et validés)
  - Tests de provocation/réintroduction

    (selon rapport bénéfice/risque)

Toujours à réfuter pour médicament non indispensable

Quel délai? Pour le bilan allergologique

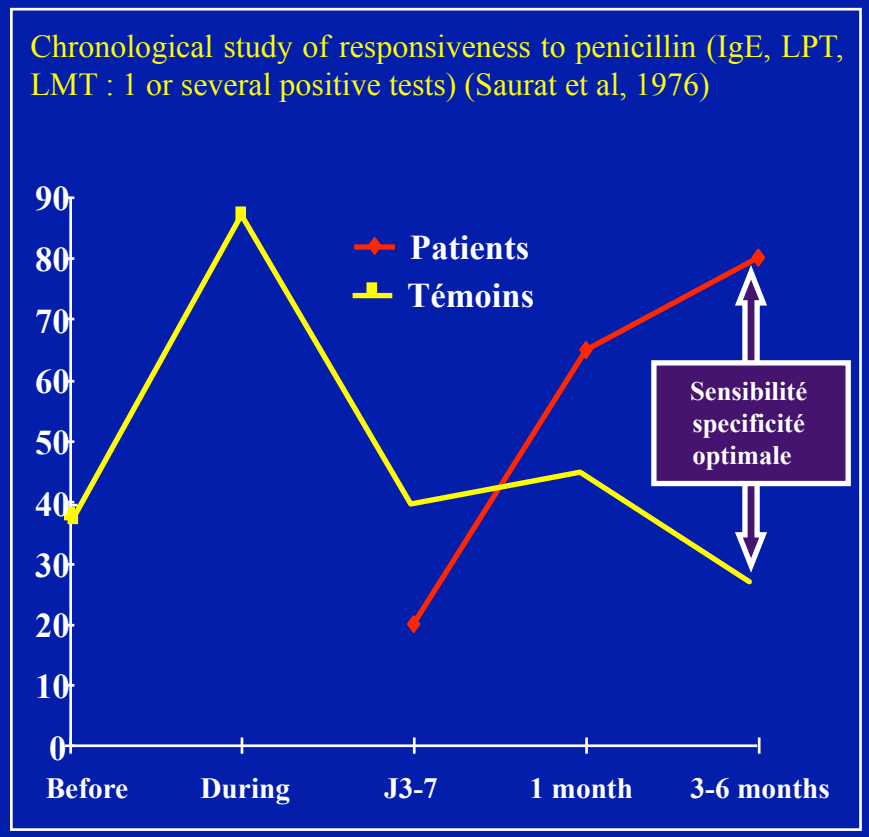
❖ trop tôt :

risque de faux positifs, et de faux négatifs

Tests cutanés (myorelaxants)

Tests in vitro (betalactamines)

Chronological study of responsiveness to penicillin (IgE, LPT, LMT : 1 or several positive tests) (Saurat et al, 1976)

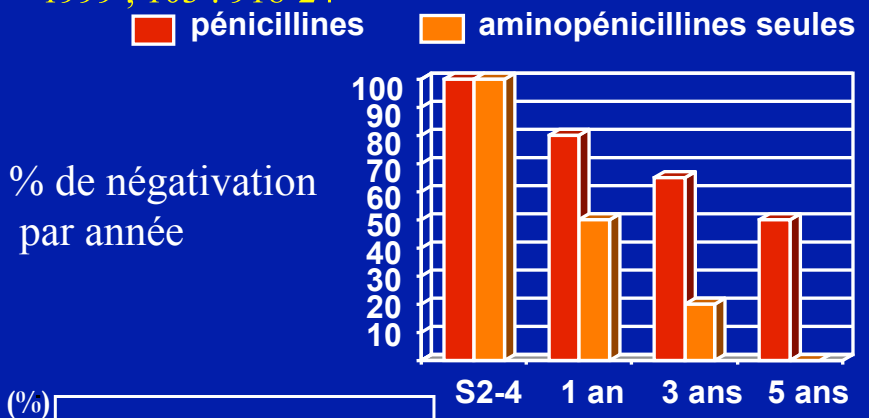


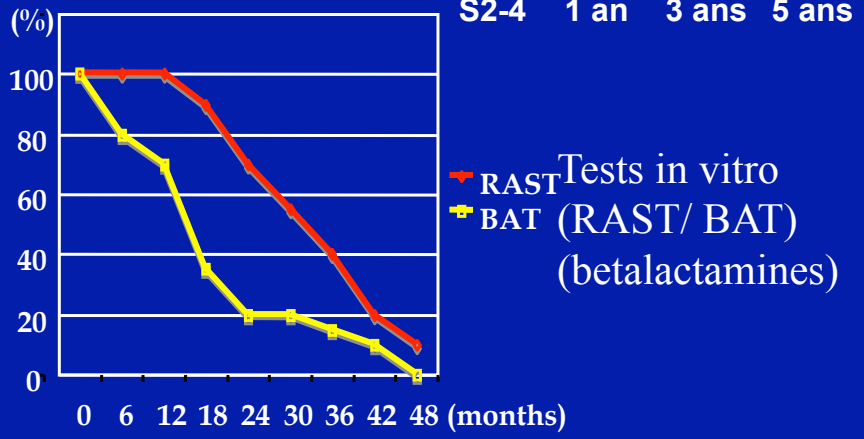
❖ trop tard :

risque de faux négatifs

Tests cutanés (betalactamines)

Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactams .Blanca M, JACI 1999 ; 103 : 918-24





Negativation rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins Fernandez TD. Allergy 2009 ; 64 : 242-8

Quel délai? Pour le bilan allergologique

ni trop tôt….ni trop tard

- 4 à 6 semaines après la réaction

  General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity

  Brockow K, Allergy 2002 ; 57 :45-51

- De 3 à 6 mois à 1 à 2 ans après la réaction

- Pas au delà de 2 ans?

  outre l' oubli de l' histoire clinique

  risque d' extinction de la sensibilisation

  insuffisante pour affirmer la tolérance

en pratique chez l' enfant

réactions évoquant une hypersensibilité immédiate

- anaphylaxie et réactions immédiates
  - éviction globale (risque +++ réactions croisées)
  - bilan indispensable
- réactions modérées de chronologie accélérée
  - éviction du médicament suspecté
  - pas d' éviction systématique des médicaments de la même classe
  - bilan à envisager

en pratique chez l' enfant

réactions évoquant une hypersensibilité non immédiate

urticaire et/ou angioedeme modéré retardé

- Eviction de la drogue suspecte(et de sa classe)
- Pas de contre-indication pour les autres médicaments de la famille
- Bilan à envisager

reactions évoquant une (pseudo) maladie sérique

- Eviction de la drogue suspecte
- Pas de contra-indication pour les autres médicaments de la famille
- Bilan (controversé)

Erythème polymorphe (toxidermie potentielle)

- Bilan immédiat (à répéter) pour une éventuelle origine infectieuse
  - mycoplasme >> herpes virus > coxsackie et autres virus (SJS)
  - staphylocoque >> streptococcue(TEN)
- Si le bilan infectieux est négatif…ou indisponible :
  - Eviction de la drogue suspecte(et de sa classe)
  - Bilan allergologique *(si tests cutanés négatif .. Réintroduction contre-indiquée)*

Autres reactions (EMP, rash non spécifique) :

- réintroduction
- Bilan à envisager si récidive