



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

Les hypersensibilités aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant

Hypersensitivity to non-opioid analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in children

C. Ponvert*, G. Lezmi, P. Scheinmann, J. De Blic

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

Reçu le 24 décembre 2015 ; accepté le 7 janvier 2016

Mots clés : Antalgiques ; Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Antipyrétiques ; Hypersensibilité médicamenteuse ; Enfant

Keywords: Drug hypersensitivity; Children; Non-opioid analgesics; Antipyretics; Non-steroidal anti-inflammatory drugs

1. Introduction

Après les antibiotiques, bêta-lactamines notamment, les antalgiques–antipyrétiques–anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la seconde cause des réactions présumées liées à une hypersensibilité (HS) médicamenteuse. Les réactions à ces médicaments sont moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, mais, comme chez l'adulte, une importante proportion (15–50 %) des enfants consultant pour suspicion d'HS aux AINS est atteinte d'une HS prouvée à ces médicaments [1–5].

Les réactions les plus fréquemment rapportées chez l'enfant sont cutanées (urticaire et/ou œdème, du visage notamment) (Fig. 1). Les manifestations oculaires et respiratoires, les réactions anaphylactiques graves et les toxidermies potentiellement sévères sont relativement rares [2,5,6]. Les réactions peuvent résulter d'une HS non allergique (« intolérance » pharmacologique, associée à une réactivité croisée entre médicaments de familles chimiques différentes) ou d'une HS allergique, spécifique d'un ou plusieurs médicament(s) d'une même famille chimique [7]. Contrairement à ce qui est rapporté chez l'adulte, chez l'enfant, la majorité des réactions résulterait d'une HS allergique [3,4].

Le diagnostic repose sur l'histoire clinique (HC), éventuellement sur les tests cutanés (TC), et, lorsque cela est justifié, sur

les tests de provocation/réintroduction (TP), qui sont considérés comme le *gold standard* diagnostique [7].

Les réactions survenant en dehors de tout contexte infectieux/fébrile, répétitives, préoccupantes (anaphylaxies, toxidermies sévères) et/ou précoces sont très évocatrices. Elles évoquent une HS allergique quand elles surviennent avec le même médicament ou des médicaments d'une même famille chimique, ou une HS non allergique lorsqu'elles surviennent avec des médicaments appartenant à des familles différentes.

Les TC à lecture immédiate et retardée aux antalgiques–antipyrétiques–AINS ne sont pas standardisés, ont une sensibilité faible et variable d'un médicament à un autre et ne sont pas validés [7].

Il n'existe pas de dosages commercialisés et fiables des IgE sériques spécifiques des AINS, et la valeur diagnostique des tests de la libération d'histamine ou des leucotriènes (Cellular Allergen-Stimulation Test [CAST]) et des tests d'activation des basophiles (TAB) n'est pas validée [7]. Dans une étude ayant porté sur plusieurs dizaines de patients réagissant à un ou plusieurs AINS (HC évocatrice ou réactions aux TP) et de sujets témoins, tolérant les AINS (HC et TP), la sensibilité des CAST et des TAB effectués avec plusieurs AINS a toujours été faible et a considérablement varié d'un test à un autre et d'un AINS à un autre (12–60 %). Bien que meilleure, la spécificité a également varié selon les médicaments et les tests (74–100 %). Enfin, en prenant en compte les résultats de tous les tests pour tous les AINS, la sensibilité globale (au moins un test positif à un AINS chez les patients) et la spécificité

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claud.ponvert@orange.fr (C. Ponvert).



Fig. 1. Œdème du visage lors d'un TP à l'ibuprofène.

globale (tous les tests négatifs pour tous les AINS chez les sujets témoins) des tests ont respectivement été de 72 et 70 %, et sont donc très imparfaites [8]. La valeur diagnostique des tests in vitro explorant les réactions d'HS retardée, tels le test de prolifération/transformation lymphocytaire et les *Enzyme-linked immunosorbent-spots* (ELISPOTs), n'a pas été étudiée pour les antalgiques-antipyrétiques-AINS.

Le diagnostic d'HS à ces médicaments repose donc essentiellement sur une HC très évocatrice et, dans les cas non ou peu évocateurs, sur les TP dont la valeur prédictive négative est jugée excellente [7,11].

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les principaux facteurs de risque généraux d'HS aux antalgiques-antipyrétiques-AINS sont les réactions immédiates/précoces, respiratoires et anaphylactiques, une atopie, une urticaire chronique et l'âge (grand enfant, adolescent) [3,5].

Dans une étude prospective ayant porté sur plus de 200 enfants, un diagnostic d'HS aux AINS a été porté chez 35 % des enfants, allergique et non allergique dans respectivement 60 et 40 % des cas. Le diagnostic a été porté sur les résultats des TP dans 60 % des cas, sur une HC hautement évocatrice dans 28,6 % des cas, et sur la positivité des TC dans 11,4 % des cas. Les TC effectués à des concentrations non irritantes ont eu une bonne spécificité ($\approx 100\%$), mais leur sensibilité a été faible (20 % pour les TC à lecture immédiate et 25 % pour les TC à lecture retardée). Les principaux facteurs de risque d'HS ont été un âge plus avancé et des réactions immédiates et/ou graves (anaphylaxie notamment). Les facteurs de risque additionnels d'HS non allergique ont été une atopie, une urticaire chronique et des réactions à des AINS fortement inhibiteurs

de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) (Ponvert C : communication personnelle).

Chez les enfants atteints d'HS aux antalgiques-antipyrétiques-AINS, la prévention des récides repose, d'une façon générale, sur l'éviction durable des médicaments déclenchants et sur le recours à des antalgiques-antipyrétiques-AINS dont la tolérance aura été établie sur la base de l'HC ou des TP, et, chez les enfants atteints d'une HS non allergique, sur la prescription de médicaments peu/non inhibiteurs de la COX-1 (paracétamol, coxibs) [1,2,9,10]. Cependant, le recours à ces derniers doit être prudent, puisque des médicaments tolérés à faibles doses peuvent induire une réaction lorsqu'ils sont administrés à fortes doses et/ou de façon prolongée à des enfants atteints d'une HS non allergique [1,2,12] (Ponvert C : communication personnelle).

Certains auteurs ont préconisé les antagonistes des leucotriènes, mais les résultats obtenus chez des patients intolérants aux AINS sont contradictoires. D'autres médicaments, comme les opiacés, l'azopropazone et la benzidamine peuvent représenter une alternative chez les patients intolérants à tous les antalgiques non opiacés-antipyrétiques-AINS. Cependant, l'activité anti-inflammatoire de ces médicaments est faible et ils ne sont pas tous commercialisés dans tous les pays. Enfin, l'efficacité des méthodes d'accoutumance, jugée correcte chez les adultes atteints de manifestations respiratoires induites/exacerbées par les AINS, est controversée dans les urticaires/œdèmes et les réactions anaphylactiques, tant chez l'enfant que chez l'adulte [1].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant : épidémiologie, aspects cliniques, physiopathologie, diagnostic et prévention. *Arch Pediatr* 2012;19:556–60.
- [2] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI drug allergy interest group. *Allergy* 2016;2:149–61.
- [3] Cavkaytar O, Yilmaz EA, Karaatmaca B, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167:211–21.
- [4] Guvenir H, Dibek-Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:386–93.
- [5] Hassani A, Ponvert C, Karila C, et al. Hypersensitivity to cyclooxygenase-inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008;18:1–5.
- [6] Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among young, asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675–80.
- [7] Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification, diagnosis and management (Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA). *Allergy* 2011;66:818–29.
- [8] Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL, et al. A new combined test with flow-cytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is

- useful for in vitro diagnosis of HS to aspirin and other NSAIDs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58–72.
- [9] Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca E. Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;13:376–80.
- [10] Boussetta K, Ponvert C, Karila C, et al. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children. *Allergy* 2005;60:1174–7.
- [11] Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1410–4.
- [12] Settipane RE, Stevenson DD. Cross-reactivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26–33.