

Médicaments injustement exclus. Tests de réintroduction

J. PAUPE ¹, M. LE BOURGEOIS ¹, E. BIDAT ²

RÉSUMÉ

La survenue de manifestations anormales au cours d'un traitement médicamenteux entraîne habituellement l'exclusion définitive du médicament suspect chez l'enfant. Pour confirmer ou infirmer le risque d'une réaction allergique, 123 tests de réintroduction concernant 18 médicaments chez 87 enfants ont été réalisés en hospitalisation de jour dans des conditions de sécurité maximales. Aucune manifestation immédiate ou retardée n'a été observée chez 77 enfants au cours de 123 réintroductions. La confirmation du diagnostic d'allergie médicamenteuse a été constatée chez 10 enfants, 5 fois pour une amoxicilline, 1 fois pour une ampicilline, 1 fois pour une céphalosporine et 3 fois pour l'aspirine.

SUMMARY

Unjustly excluded drugs. Challenge tests. – The development of abnormal manifestations during drug treatment usually leads to permanent exclusion of the suspected drug in children. 123 challenge tests concerning 18 drugs were performed in 87 children during a day-only admission under maximal security conditions, in order to confirm or invalidate the risk of allergic reaction. No immediate or delayed reactions were observed in 77 children during the 123 challenges. The diagnosis of drug allergy was confirmed in 10 children: due to amoxicillin 5 cases, ampicillin in 1 case, a cephalosporin in 1 case and aspirin in 3 cases.

Un nombre sans cesse croissant d'enfants a, sur son carnet de santé, la mention en gros caractères, « allergique à tel ou tel médicament ». Il s'agit le plus souvent d'antibiotiques ou d'antipyrétiques et parfois, de plusieurs médicaments.

Dans une enquête très récente C. Laur et E. Bidat [5] ont demandé aux parents de 518 enfants vus aux urgences de l'hôpital Ambroise-Paré si leur enfant était allergique à un ou plu-

sieurs médicaments. La réponse a été positive pour 11,4 p. cent d'entre eux pour au moins un médicament. Pour 8,7 p. cent des parents interrogés, l'allergie concernait un ou plusieurs antibiotiques. Il n'est pas rare que des antibiotiques de classes différentes soient ainsi accusés (jusqu'à cinq dans notre série !) ou que l'accusation concerne à la fois l'aspirine et le paracétamol et on imagine aisément les problèmes posés chez de

1. Service de Pneumo-allergologie pédiatrique, Hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15.

2. Service de Pneumo-allergologie pédiatrique, Hôpital Ambroise-Paré, 9, av. Charles-de-Gaulle, 92104 BOULOGNE-BILLANCOURT.

Présenté à la 23^e Journée Parisienne d'Immuno-Allergologie Infantile, 18 novembre 1995.

Tirés à part : Pr J. Paupe (adresse ci-dessus).

tels enfants. Il est en effet évident que l'information orale et, plus encore, la mise en garde écrite sur le carnet de santé d'une telle « allergie » ne peut absolument pas être prise à la légère dans une situation d'urgence. Il importe donc qu'elle soit basée sur une certitude et non pas seulement sur un doute.

Mais la certitude d'un diagnostic d'allergie médicamenteuse se heurte chez l'enfant comme chez l'adulte à d'indiscutables difficultés [6, 11] bien que des progrès notables aient été réalisés depuis quelques années, au moins pour les antibiotiques de la classe des pénicillines [1, 2, 7, 9].

Il apparaît donc le plus souvent que le recours à la réintroduction du médicament soit la seule épreuve de vérité à condition de la réaliser avec toutes les précautions qui s'imposent [4, 10]. Dans le cas précis des pénicillines, ces tests de provocation ont permis à Graff-Lonnevig d'écarter le diagnostic soupçonné d'allergie dans 90 p. cent des cas [3].

Ce travail a pour objet de présenter les résultats de 123 tests de réintroduction réalisés avec 18 médicaments chez 87 enfants.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Enfants étudiés

Il s'agit de 52 garçons et de 35 filles âgés de 1 à 15 ans. Les deux tiers d'entre eux avaient été adressés dans le Service pour une ou plusieurs allergies médicamenteuses ; un tiers étaient suivis pour une allergie respiratoire ou alimentaire, l'allergie médicamenteuse s'étant associée secondairement au problème initial.

Manifestations cliniques (tableau I)

Dans la très grande majorité des cas, il s'agissait de manifestations cutanées et principalement d'urticaires dans plus de la moitié des cas. L'œdème de Quincke vient en deuxième position avec dans 4 cas une atteinte laryngée. Un choc anaphylactique d'intensité très modérée n'est retrouvé que dans une observation.

Médicaments incriminés (tableau II)

Plusieurs médicaments étant impliqués chez 27 enfants, les réintroductions ont été réalisées pour 123 médicaments (102 antibiotiques et

TABLEAU I. – Manifestations ayant fait évoquer une allergie médicamenteuse

Éruptions mal précisées	27
Érythèmes localisés	5
Érythèmes diffus	6
Érythèmes polymorphes	3
Éruptions bulleuses ou vésiculeuses	2
Urticaires plus ou moins étendus	48
Œdèmes de Quincke	10
Œdèmes des paupières	4
Œdèmes des membres	1
Œdèmes labiaux	4
Œdème du dos	1
Rhinite	1
Dyspnées laryngées	4
Malaise avec hypotonie	1

21 antipyrétiques-anti inflammatoires). Parmi les antibiotiques, les pénicillines sont largement prédominantes (59 réintroductions).

Modalité des réintroductions (tableau III)

Elles ont toutes été réalisées en Hôpital de jour, après mise en place d'une voie d'abord veineuse, sous surveillance clinique étroite et prise du pouls et de la pression artérielle toutes les 30 minutes et au moindre signe anormal. La réintroduction était réalisée en 3 ou 4 heures. Lorsque plusieurs médicaments étaient incriminés leur réintroduction était réalisée au cours d'hospitalisations distinctes.

La progression assez rapide des doses administrées per os est donnée dans le tableau III pour six antibiotiques, le paracétamol et l'aspirine. La dose atteinte au bout de 3 ou 4 heures correspond en général à la moitié de la dose quotidienne qui varie évidemment avec le poids de l'enfant. La progression, était immédiatement interrompue à l'apparition du moindre symptôme, même léger ou très localisé. Il s'agissait toujours d'un symptôme objectif. Toutes les réintroductions ont été réalisées en présence d'un des deux parents.

Dans le cas où aucun symptôme anormal n'était observé, l'enfant était gardé sous surveillance pendant au moins 3 heures. Cette surveillance était prolongée quelques heures après constatation de tout symptôme suspect qui était immédiatement traité. Il était demandé aux parents de signaler ultérieurement tout symptôme apparu tardivement après le retour au domicile.

TABLEAU II. – Médicaments étudiés

1. Antibiotiques				
Classe		Spécialité	Essais	Échecs
Pénicillines	Phénoxyméthyl P. Amoxicillines	Oracilline	1	
		Clamoxyl	23	2
		Hiconcil	4	
	Amoxi. Ac. Clavulan. Ampicillines	Augmentin	30	3
		Totapen	1	1
Céphalosporines	Céfaclor	Alfatil	9	
	Céfatisine	Céfapéros	3	
	Céfadroxil	Oracéfal	6	1
	Céfixine	Oroken	2	
Macrolides	Érythromycine	Érythrocline	3	
	Éryt. sulfafurazole	Pédiazole	6	
	Spiramycine	Rovamycine	2	
	Josamycine	Josacine	7	
Synergistine	Virginiamycine	Staphylomycine	1	
Sulfaméthoxazole-Triméthoprim		Bactrim	4	
Total			102	7

2. Antipyrétiques - Anti-inflammatoires		
	Essais	Échecs
Aspirine	12	3
Paracétamol	8	
Nifluril	1	
Total	21	3

TABLEAU III. – Progression des doses

	0				1 h		2 h		3 h		4h	
Amoxicillines	1	5	10	20	50	100	150	200 mg				
Alfatil®	1	2,5	5	10	20	25	50	100 mg	150 mg			
Josacine®	0,5	2,5	5	10	25	50	75	100	250 mg			
Oracéfal®	0,5	2,5	5	10	25	50	100	250 mg				
Pédiazole®	0,4	2	4	8	20	40	60	80	200 mg			
Rovamycine®	0,75	3,75	7,5	15	37,5	75	150	225 mg			375 *	
Paracétamol	0,5	1	2,5	5	10	25	50	100 mg	200 mg			
Aspirine	0		1 h	2 h		3 h	4 h		5 h	6 h		
Intolérance possible	0,2		0,5	1		2		4		8 mg/k		
Intolérance douteuse	1			2		4		8 mg/k				

* En milliers d'unités.

RÉSULTATS

Sur les 123 réintroductions réalisées, 113 se sont déroulées sans aucune manifestation anormale immédiate ou semi-retardée au cours de l'hospitalisation de jour. Aucun symptôme d'apparition

retardée n'a été signalé par les parents de 77 enfants concernés.

Les échecs observés chez 10 enfants (tableau II) concernent cinq fois une amoxicilline, une fois une ampicilline, une fois une céphalosporine et trois fois l'aspirine.

Leurs observations sont rapidement rappelées ici :

– *Ril. Florent* né le 19.09.91.

À 18 mois, puis à 20 mois, urticaire géante avec œdème des lèvres à J5 et J6 d'un traitement par le Ciblor®. Régression en 4 à 5 jours. Une prise d'Hiconcil® aurait été ultérieurement bien tolérée.

IgE sériques totales à 9 UI/ml. RAST Pén G et Pén V négatifs. À 4 ans 1/2, réintroduction de l'Augmentin®. Après la 7^e prise de 150 mg (dose totale 336 mg) apparition de plusieurs plaques d'urticaire.

Étant donné la tolérance de l'Hiconcil®, l'hypothèse d'une intolérance à l'acide clavulanique est évoquée.

– *Bas. Arthur* né le 19.06.91.

Dermatite atopique de 5 mois à un an.

À 18 mois, plaques érythémateuses prédominant aux membres inférieurs à J3 d'un traitement par l'Augmentin® ; persistance pendant 2 jours.

IgE sériques totales à 4 UI/ml. RAST-Pén G négatif.

TDBH légèrement positif (53 %) pour l'Augmentin®. Après la 8^e prise de 200 mg (dose totale 536 mg), prurit de la face et érythème péri-buccal extensif. Régression en 4 heures.

– *Le B. Maxime* né le 23.07.90.

À 27 mois, urticaire du visage à J2 après prise d'Augmentin®. Après la dose de 50 mg (dose totale 86 mg), urticaire du visage et érythème généralisé régressant sous antihistaminique en 2 à 3 heures.

– *May Audrey* née le 27.6.91.

À 9 mois. Le premier jour d'un traitement par Agram®, rash cutané prédominant au visage et sur le tronc.

À 18 mois, réintroduction du Clamoxyl®. Après la dose de 100 mg (dose totale 186 mg), urticaire du cuir chevelu et de l'épaule.

– *Bou. Ester* née le 16.07.84.

À 4 ans à J10 d'un traitement par le Clamoxyl®, urticaire géante persistant plusieurs heures.

Tests cutanés négatifs. RAST-Pén G et Pén V négatifs.

À 10 ans, réintroduction du Clamoxyl®. Trois heures après la dernière dose de 250 mg (dose totale 786 mg), érythème débutant par les mains et s'étendant progressivement aux avant-bras, aux bras et au tronc, avec asthénie transitoire.

– *Beg. Sabrina* née le 1.10.80.

À 13 ans à J2 d'un traitement par le Totapen®, malaise, hypotonie et gêne respiratoire interprétés comme étant un choc anaphylactique modéré mais indiscutable.

Tests cutanés et RAST négatifs.

Deux mois plus tard, réintroduction du Totapen®. Après dose de 10 mg (dose totale 16 mg), œdème et érythème du visage avec gêne respiratoire.

– *Pen. Olivier* né le 30.2.92.

À 18 mois, éruption érythémateuse généralisée décrite comme une « érythrodermie » à J5 d'un traitement par l'Oracefal®. Régression après arrêt du traitement en 3 à 4 jours.

Tests cutanés négatifs aux bêta-lactamines.

À 3 ans réintroduction de l'Oracefal® atteignant en 3 heures la dose de 250 mg (dose totale de 440 mg) sans aucune manifestation. Mais le lendemain matin, éruption maculopapuleuse généralisée régressant en 24 heures sous antihistaminique.

– *Yve. Marion* née le 13.09.83.

À 10 ans, éruption urticarienne après la prise d'aspirine régressant en 24 heures.

À 11 ans, réintroduction de l'aspirine. Après la dose de 250 mg (dose cumulée 435 mg) éruption urticarienne généralisée avec œdème palpébral régressant en 6 heures sous antihistaminique.

– *Hou. Mathieu* né le 2.5.89.

À 2 ans et demi, éruption urticarienne avec œdème des paupières dix minutes après une prise d'aspirine.

À 3 ans et demi, réintroduction de l'aspirine. Une heure après la prise de 100 mg (dose totale 170 mg), urticaire du visage et du flanc droit.

– *Ger. Daniel* né le 9.3.83.

Asthme sévère traité depuis la 4^e année.

À 8 ans, œdème de Quincke et asthme après une prise de Surgam®.

À 9 ans, réintroduction de l'aspirine. Après la dose de 100 mg (dose totale 165 mg), œdème de Quincke et dyspnée laryngée. Régression après adrénaline, soludécadron et polaramine.

DISCUSSION

Sur une série de 123 réintroductions de médicaments vis-à-vis desquels 87 enfants de un à 15 ans avaient été considérés comme « allergiques », 113 ont été réalisées sans aucune manifestation immédiate et 10 ont déclenché des symptômes qui peuvent répondre à un mécanisme allergique ou, dans le cas précis de l'aspirine, à un phénomène d'intolérance. Il reste à tenter de dégager de ces constatations une interprétation aussi bien des réintroductions parfaitement tolérées que des échecs observés dans certains cas.

Signification d'une réintroduction tolérée

Il est vraisemblable que le succès de la réintroduction dépend en grande part du mécanisme exact de la réaction considérée comme « allergique ». Au simple examen des accidents observés initialement (tableau I), il apparaît clairement que parmi la grande majorité des accidents cutanés, un nombre important évoque plus des mécanismes d'hypersensibilité à complexes immuns, donc de type III, plutôt que des phénomènes d'allergie immédiate médiés par les IgE. Il est pos-

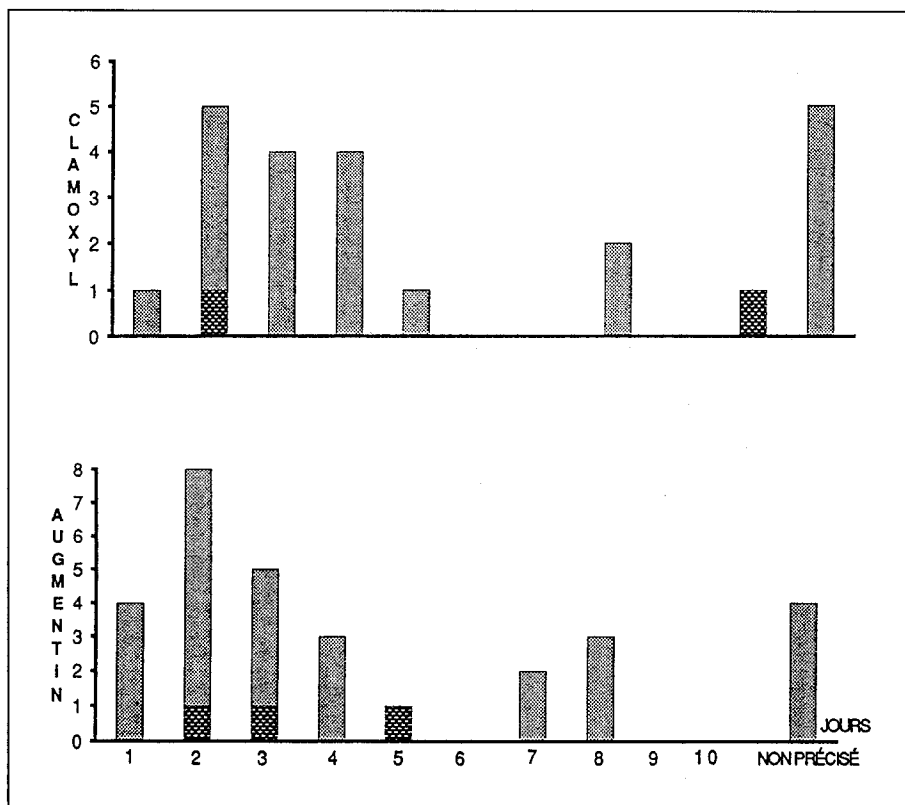


Fig. 1. - Délai de survenue des accidents ayant entraîné l'éviction du Clamoxyl® ou de l'Augmentin®. En noir, les échecs des réintroductions.

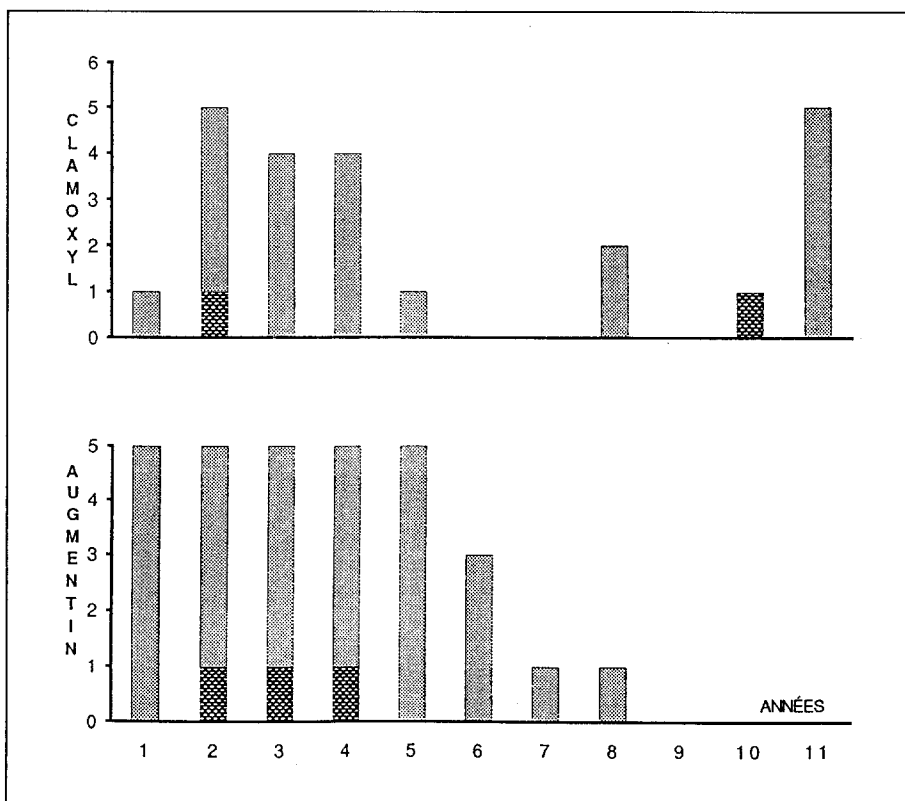


Fig. 2. - Âge des enfants traités par le Clamoxyl® ou l'Augmentin®. En noir les échecs des réintroductions.

sible qu'un tel mécanisme se déclenche plus facilement dans un contexte d'infection aiguë bactérienne ou virale que chez l'enfant en parfaite santé lors de la réintroduction. Le fait que, dans le cas précis des pénicillines, les tests cutanés et les recherches d'IgE spécifiques, lorsqu'ils avaient été pratiqués étaient toujours négatifs, serait en faveur de cette hypothèse. On ne peut donc nier que, dans une certaine mesure, la population étudiée était présélectionnée.

De toute façon, la conclusion d'une réintroduction parfaitement acceptée doit se borner à indiquer « absence de réaction allergique immédiate ».

Dans notre série cette absence de réaction semble s'être étendue aux réactions retardées sauf cependant dans un cas mentionné plus haut (Pen. Olivier) où une réaction cutanée importante est survenue au bout de 24 heures.

Une autre objection qu'il est possible de faire en présence d'une telle majorité de réintroductions réussies concerne directement les modalités de cette réintroduction. Le principe qui consiste, en partant d'une faible dose, à augmenter progressivement l'apport médicamenteux s'apparente de toute évidence aux méthodes d'induction de tolérance utilisées depuis longtemps en cas d'allergie indiscutable vis-à-vis d'un médicament indispensable. Il est difficile de réfuter catégoriquement cette objection. La seule preuve qui le permettrait consisterait à donner d'emblée à l'enfant la dose habituelle pour son poids deux ou trois semaines après la réintroduction réussie puisque, après un tel délai, une « tolérance » médicamenteuse ne se maintient plus. On peut cependant remarquer aussi que les méthodes d'induction de tolérance chez un allergique vrai débutent par des doses

beaucoup plus faibles que celles des réintroductions, progressent plus lentement et ne parviennent à la dose nécessaire qu'après un délai qui excède nettement en général les 3 ou 4 heures d'une réintroduction.

Signification des échecs de réintroduction

On peut, bien entendu, s'attendre à l'habituel reproche de n'avoir pas réalisé ces tests en double aveugle contre placebo. Une telle méthode aurait été beaucoup plus lourde et plus mal acceptée. Sa nécessité n'est pas évidente lorsqu'on peut constater que tous les symptômes pris en compte étaient des symptômes objectifs notés par le médecin qui réalisait la réintroduction.

Le petit nombre des échecs et la diversité des médicaments administrés permettent difficilement des conclusions définitives. En considérant seulement les réintroductions les plus fréquentes qui intéressent les amoxicillines qui, à elles seules, concernent 57 enfants, soit la moitié des cas étudiés, on peut constater (fig. 1) que le délai des accidents ayant entraîné l'éviction de ces antibiotiques varie de 2 à 10 jours aussi bien pour les réintroductions faites avec succès que lors des échecs. L'âge auquel sont survenus les accidents suspects se répartit de 1 à 11 ans (fig. 2) et les échecs sont, semble-t-il, survenus chez les plus jeunes de 1 à 4 ans.

Le seul point intéressant concerne le délai entre l'accident initial et l'âge de la réintroduction (fig. 3). En effet 9 des 10 échecs concernent des réintroductions pratiquées au cours des deux années qui ont succédé à la manifestation suspecte d'allergie et 8 sur 10 concernent des réin-

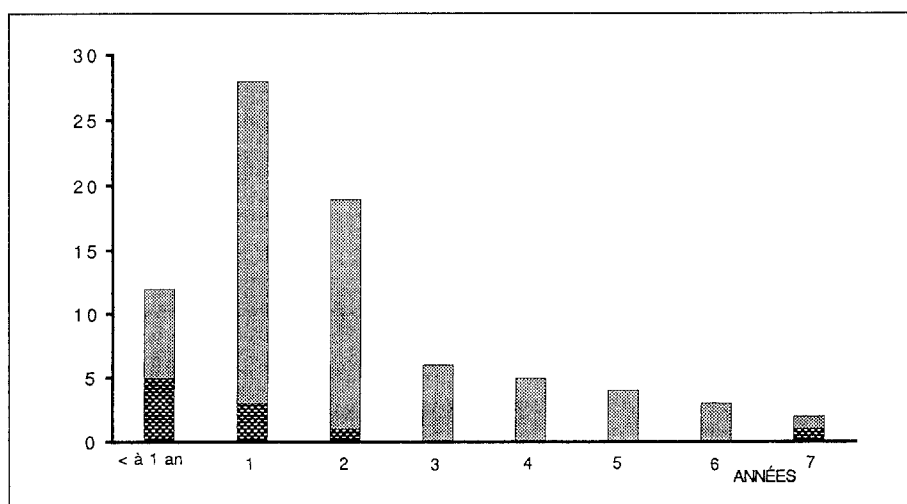


Fig. 3. - Délai entre l'accident médicamenteux et la réintroduction. Les carrés noirs correspondent aux échecs.

troductions précoces réalisées au plus tard un an après l'accident. Il est permis de rapprocher ces constatations de celles qui ont noté une négativation des tests cutanés d'allergie médicamenteuse au bout de quelques années [8] et qui laissent supposer qu'au moins certaines allergies médicamenteuses s'atténuent ou disparaissent dans des délais variables. Si ces hypothèses se confirmaient, elles justifieraient des essais ultérieurs de réintroduction après la constatation d'un premier échec.

CONCLUSIONS

Le succès de 113 réintroductions de médicaments soupçonnés d'être à l'origine d'une allergie

médicamenteuse imposant l'exclusion définitive de ces médicaments amène à nuancer ce diagnostic et ses conséquences. Une réintroduction conduite dans des conditions de sécurité maximale a le mérite de confirmer dans quelques cas le risque indiscutable d'une réaction immédiate pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Dans le cas d'une absence totale de réaction immédiate au cours des quelques heures de réintroduction et des heures suivantes, ce risque semble pouvoir être écarté et le médicament peut être administré en cas de nécessité. Il importerait donc de moduler quelques peu les avertissements catégoriques inscrits sur les carnets de santé en complétant l'indication « allergie à tel médicament » par la réserve « à confirmer » et dans un deuxième temps à confirmer ou à infirmer cet avis par un test de réintroduction.

RÉFÉRENCES

1. Blanca M., Vega J.M., Garcia J. et coll. – Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to betalactams. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 475-481.
2. Erffmeyer J.E. – Penicillin allergy. *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.*, 1992, 6, 243-252.
3. Graff-Lonnevig V., Hedlin G., Lindfors A. – Penicillin Allergy – a rare paediatric condition? *Arch. Dis. Child.*, 1988, 63, 1342-1346.
4. Grammer L.C. – Drug challenge and desensitization protocols, in Proc. of the Interest Section Symposia. AAACI 1995 Intern. Conf. 1 vol., 75-98.
5. Laur C., Bidat E., Chevallier B. et coll. – Les croyances concernant les allergies médicamenteuses chez l'enfant. *J. Nat. Soc. Franç. Allergol.*, juin 1985, *Rev. Fr. Allergol.*, 1995, 35, 332 (Abstr.).
6. Paupe J., Ponvert C. – Allergie médicamenteuse. In : *Allergologie pédiatrique*, 2^e éd. Paupe J., Scheinmann P., de Blic J. Paris, Flammarion Méd. Sc., 1994, 473-483.
7. Paupe J., Scheinmann P. – Allergie et intolérance médicamenteuses chez l'enfant. *Réan. Soins Intens. Méd. Urg.*, 1994, 10, 63-69.
8. Prieto A., Herrero T., Aranzabal A. et coll. – Systemic cell-mediated hypersensitivity to betalactam antibiotics: cross-reactivity study by skin tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 286 (Abstr.).
9. Romano A., Di Fonso M., Papa G. et coll. – Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*, 1995, 50, 113-118.
10. Vega J.M., Blanca M., Garcia J.J. et coll. – Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy*, 1994, 49, 317-322.
11. Vervloet D., Pradal M. – *L'allergie médicamenteuse*. Pharmacia éd., 1992, 279 p.

