



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 47 (2007) 355–367

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Revue générale

Réactions allergiques et pseudoallergiques aux médicaments et substances biologiques chez l'enfant

Allergy and pseudoallergy to drugs and biological substances in children

C. Ponvert*, P. Scheinmann

Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, université René-Descartes, Paris V, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 12 juin 2007 ; accepté le 18 juin 2007

Disponible sur Internet le 25 juillet 2007

Résumé

Cinq à 20 % des sujets de tous âges rapportent des réactions présumées allergiques à un ou plusieurs médicaments et substances biologiques. Les enfants seraient moins affectés que les adultes, mais cette différence est discutée et résulte probablement d'un plus faible niveau d'exposition. Les médicaments et substances biologiques les plus fréquemment accusés sont les antibiotiques, bêta-lactamines notamment, les antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les réactions les plus fréquentes sont les rashes maculopapuleux et les urticaires et angio-œdèmes. Les autres réactions, cutanées et respiratoires, et les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves, sont rares. Les résultats des études allergologiques suggèrent que, sauf pour certains types de réaction (réactions anaphylactiques et immédiates, toxidermies potentiellement sévères) et pour certains médicaments et substances biologiques (latex et myorelaxants en particulier), la majorité des réactions aux médicaments et substances biologiques d'usage courant chez l'enfant n'est pas liée à une hypersensibilité médicamenteuse, mais est plutôt la conséquence des maladies infectieuses et/ou inflammatoires ayant motivé la prescription des médicaments accusés. Ces réactions pourraient aussi résulter d'interactions complexes entre les médicaments ou substances biologiques, le système immunitaire et des « signaux de danger » produits ou induits par les maladies infectieuses et/ou inflammatoires. Le diagnostic est avant tout basé sur une analyse détaillée de l'histoire clinique, des tests cutanés (si validés) et des tests de provocation/réintroduction (si justifiés). Chez les enfants authentiquement allergiques ou intolérants, la prévention des récurrences repose sur une éviction rigoureuse du médicament responsable et des médicaments présentant une réactivité croisée avec le médicament en cause.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Five to 20% of subjects of all ages report suspected allergic reactions to drugs and biological substances. Children may be less affected than adults, but this difference is disputed and probably results from differences in drug exposure. Most frequently suspected drugs are antibiotics, beta-lactams especially, antipyretics, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Most frequent reactions are morbilliform/maculopapular rashes, urticaria and angioedema. Other cutaneous and respiratory reactions, and severe anaphylactic and anaphylactoid reactions, are rare. The results of allergological studies suggest that, except for a few types of reactions (anaphylactic and immediate reactions, potentially harmful toxidermias) and for very specific drugs (i.e. latex and myorelaxants), most reactions to commonly used drugs and biological substances in children do not result from drug hypersensitivity, but are rather a consequence of the infectious and/or inflammatory diseases for which the drugs have been prescribed. The reactions may also result from complex interactions between drugs, immune system and "danger" signals provided or induced by infectious and/or inflammatory diseases. Diagnosis is based above all on a detailed analysis of clinical history, skin tests (if validated) and challenge tests (if indicated). In children with drug allergy or intolerance, prevention of relapse is based on a rigorous avoidance of the responsible drug and cross-reacting drugs.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Médicaments ; Substances biologiques ; Allergie ; Intolérance ; Enfant

Keywords: Drug; Biological substances; Drug allergy; Drug intolerance; Child

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claude.ponvert@nck.ap-hop-paris.fr (C. Ponvert).

1. Introduction

Cinq à 20 % des sujets de tous âges rapportent des réactions présumées allergiques aux médicaments et substances biologiques [1,2]. Sauf pour les antibiotiques [3–5], les antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [6–8], les vaccins [9–13], le latex [14–29], et les myorelaxants [24,30], seules quelques rares études épidémiologiques ont été publiées chez l'enfant [31–37]. Les enfants seraient moins affectés que les adultes. C'est ainsi qu'une hypersensibilité (HS) médicamenteuse n'a été suspectée que chez 1,14 à 5,54 % des enfants hospitalisés [34,35,37]. Toutefois, la différence entre enfants et adultes est discutée et pourrait résulter d'un plus faible degré d'exposition des enfants aux médicaments et substances biologiques [38,39].

Les médicaments les plus fréquemment accusés sont les antibiotiques et les antipyrétiques, antalgiques et AINS [1,3,5,32,36]. Les réactions les plus fréquentes sont les rashes maculopapuleux (RMP : 60–80 %) et les urticaires et/ou angio-œdèmes (20–30 %). Les autres réactions cutanées sont les érythèmes polymorphes (EP) et des cas rares de toxidermies (potentiellement) sévères, comme le syndrome de Stevens–Johnson (SSJ), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), la nécroépidermolyse toxique (NET) et le DRESS (*drug-induced reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) [32,33,36]. La pseudomaladie sérique survient avant tout chez les enfants traités par des céphalosporines de première génération [40,41]. Les réactions respiratoires sont moins fréquentes que les réactions cutanées [1], bien qu'elles soient rapportées chez 17–24 % des enfants explorés pour suspicion d'HS allergique (spécifique) ou non allergique (intolérance) aux AINS [42,43]. Les réactions anaphylactiques et anaphylactoides graves sont tout à fait exceptionnelles [18,44,45].

Les études basées sur les tests cutanés et/ou les tests de provocation/réintroduction, et les examens microbiologiques et/ou sérologiques, suggèrent fortement que, sauf pour certains types de réactions (réactions anaphylactiques et immédiates, PEAG, NET et DRESS) et pour certains médicaments et substances biologiques très spécifiques, comme le latex et les myorelaxants, la majorité des réactions présumées allergiques chez l'enfant ne résulte pas d'une hypersensibilité médicamenteuse, mais est plutôt la conséquence des maladies infectieuses et/ou inflammatoires pour lesquelles ont été prescrits les médicaments et substances biologiques [33, 46–52]. Les réactions pourraient aussi résulter d'interactions complexes entre les médicaments ou substances biologiques, le système immunitaire et des « signaux de danger » produits ou induits par les maladies infectieuses et inflammatoires [53–55].

2. Aspects cliniques

2.1. Réactions cutanées

Les rashes maculopapuleux sont caractérisés par de petites papules roses ou rouges qui, usuellement, apparaissent sur le tronc avant de s'étendre progressivement, et de façon symétrique, vers les extrémités des membres supérieurs et

inférieurs. Les lésions apparaissent généralement à la fin de la première semaine de traitement, sont non ou peu prurigineuses, et disparaissent spontanément en cinq à dix jours, sans laisser de séquelles [46]. Les substances les plus souvent accusées sont les médicaments anti-infectieux, notamment les bêta-lactamines et les sulfamides. Il est probable que la majorité des RMP de l'enfant ne résulte pas d'une hypersensibilité médicamenteuse [1,46], mais est plutôt la conséquence de la maladie infectieuse et/ou inflammatoire ayant motivé la prescription de médicaments [51]. C'est ainsi que la majorité des enfants rapportant des RMP aux bêta-lactamines ne récidive pas lors de traitements ultérieurs par les bêta-lactamines initialement accusées [56].

Les lésions d'urticaire sont caractérisées par des papules ou macules oedémateuses d'aspect géographique, prurigineuses, de couleur rose ou rouge et blanchissant à la pression. Les lésions peuvent devenir confluentes et/ou polycycliques et sont transitoires et labiles. L'urticaire peut être associée à un angio-œdème, soit localisé (extrémités des membres, paupières, visage) ou généralisé. Un œdème facial est fréquent chez les enfants allergiques ou intolérants aux AINS [57]. Dans l'urticaire « hémorragique », un purpura résiduel peut persister pendant plusieurs jours et faire évoquer à tort des lésions « en cocarde » d'EP [46]. Les médicaments les plus fréquemment accusés sont les médicaments anti-infectieux et les AINS. La probabilité pour que le médicament soit réellement responsable est augmentée lorsque les réactions sont immédiates ou accélérées [42,46,48,50,58]. Toutefois, la majorité des urticaires et angio-œdèmes ne résulte pas d'une HS médicamenteuse [49,58]. Dans l'étude prospective de Mortureux et al. [49], une HS médicamenteuse a été suspectée chez moins de 10 % des enfants atteints d'urticaire et/ou angio-œdème aigus et près de 80 % des réactions ont été associés à une infection (virale).

Selon Carder [46], les érythèmes pigmentés fixes (EPF) représentent 22 % des éruptions induites par les médicaments chez l'enfant. Les lésions initiales, qui débute quelques heures ou jours après le début du traitement, se manifestent sous la forme de petites plaques rouge violacé des lèvres, du visage, du tronc, des extrémités et des organes génitaux. L'évolution vers des lésions bulleuses ou nécrotiques n'est pas exceptionnelle. Le plus souvent, l'érythème disparaît pour laisser la place à des lésions arrondies et pigmentées qui peuvent persister pendant plusieurs mois ou années et qui récidivent lorsque l'enfant est à nouveau traité par le médicament responsable. Les médicaments les plus souvent en cause sont les sulfamides, les antalgiques non opiacés, les aminopénicillines et les macrolides. Cependant, les EPF seraient fréquemment sous-diagnostiqués [41,59].

Les EP sont caractérisés par des lésions « en cocarde », symétriques et touchant avec prédilection les membres supérieurs. Les lésions peuvent aussi toucher les membres inférieurs et le tronc. Le plus souvent, elles régressent en une à quatre semaines (moyenne = 1–2 semaines). Les lésions purpuriques des urticaires et œdèmes « hémorragiques » représentent un fréquent diagnostic différentiel des EP. Les étiologies les plus fréquentes des EP sont les infections par les virus herpes simplex (HSV) et *mycoplasma pneumoniae*, les médicaments étant rarement en cause [33,46,52,60].

Le syndrome de Stevens–Johnson est une affection grave qui touche la peau et les muqueuses (conjonctives, muqueuses buccale et génitale en particulier). Des prodromes (fièvre, céphalées, malaise, diarrhée) surviennent chez plus de 50 % des patients. Les lésions initiales de SSJ sont sensiblement identiques à celles de l'EP. Cependant, la généralisation est rapide et les lésions deviennent bulleuses, nécrotiques et confluentes [52]. Comme dans le cas de l'EP, les agents infectieux (HSV et *Mycoplasma pneumoniae* en particulier) représentent la principale étiologie [33,47]. Cependant, les médicaments peuvent être à l'origine de formes graves de SSJ (SSJ–NET) [52,60]. Les patients atteints de lésions nécrotiques cutanées et muqueuses ont été classifiés selon l'étendue des lésions cutanées (≤ 10 % pour le SSJ ; 10–30 % pour le SSJ–NET ; ≥ 30 % pour la NET). Les muqueuses respiratoires et gastro-intestinales sont généralement touchées dans le SSJ–NET et la NET. Les antiépileptiques, les sulfamides, les bêta-lactamines et les AINS sont les substances les plus souvent accusées. Classiquement, les symptômes débutent environ deux semaines après le début du traitement, mais peuvent survenir plus tôt chez les patients qui ont déjà été exposés au médicament en cause. La NET est associée à un taux de mortalité élevé (≈ 30 %), notamment par infection et hypovolémie. Le pronostic dépend de l'extension des lésions cutanées et muqueuses, de la rapidité du traitement et de l'arrêt du médicament responsable [52,60].

Le DRESS est un syndrome grave qui, au minimum, associe de la fièvre, une éruption cutanée (≈ 70 %), une éosinophilie (≈ 70 %), une lymphadénopathie et une hépatite. Les reins, les poumons, le cœur, la thyroïde, le cerveau et le sang peuvent aussi être touchés. Un diagnostic initial de maladie infectieuse retarde fréquemment l'arrêt du médicament en cause. Des cas, relativement rares, de DRESS ont été rapportés chez des enfants traités par des antiépileptiques et des sulfamides [61]. Les mécanismes immunologiques impliqués sont encore très mal connus, mais certains auteurs suggèrent qu'ils résultent d'une possible réactivation d'une infection virale, par virus herpes notamment, via une production de cytokines du type Th1 (interféron-gamma notamment) par les lymphocytes T spécifiques du virus, susceptible de favoriser la génération de lymphocytes T spécifiques des médicaments. Ce phénomène pourrait expliquer que les patients ayant présenté un DRESS à un médicament réagissent aussi souvent à d'autres médicaments non apparentés [62,63].

La PEAG est caractérisée par le développement rapide d'un érythème oedémateux, prurigineux ou s'accompagnant d'une intense sensation de brûlure, dans un contexte fébrile, quelques heures à quelques jours (moins de 24 heures dans 50 % des cas) après le début du traitement par le médicament responsable. De petites pustules blanchâtres et disséminées se développent rapidement sur cet érythème. Usuellement, les lésions débutent au visage, au cou et à la partie supérieure du thorax, puis se généralisent en quelques jours, pour gagner l'ensemble du tronc et les membres supérieurs et inférieurs. Le plus souvent, la guérison se produit spontanément en moins de deux semaines. Bien que la PEAG puisse être causée par des virus (enterovirus, cytomegalovirus) et les sels de mercure, et peut-être, des

aliments, la majorité des cas est induite par des médicaments et récidive si le médicament responsable (médicaments anti-infectieux, pristinamycine et amoxicilline notamment) est administré à nouveau [64].

La pseudomaladie sérique associe des lésions cutanées, le plus souvent une urticaire, des arthralgies inflammatoires et une fièvre modérée. Elle débute généralement plusieurs jours, et jusqu'à trois semaines, après le début du traitement (moyenne = une semaine), et guérit spontanément en sept à dix jours, sans séquelles. Contrairement à la vraie maladie sérique, il n'existe pas de lymphadénopathie, d'atteinte rénale, ni de complexes immuns circulants (CIC) [46]. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les sulfamides, les macrolides et les bêta-lactamines, cefaclor notamment. La prévalence des pseudomaladies sériques associées à un traitement par le cefaclor est comprise entre 0,02–0,05 % et 1,1–3,4 % des enfants traités [40,65–68]. La majorité des réactions survient chez les enfants de moins de cinq à six ans. Bien que la pseudomaladie sérique puisse survenir lors d'un premier traitement, cette affection survient le plus souvent après un ou deux traitement(s) bien toléré(s) [40,46,66]. En pratique courante, la réadministration du médicament suspect est contre-indiquée. Le diagnostic de pseudomaladie sérique induite par les médicaments a été porté chez des enfants, sur la positivité des tests cutanés à lecture retardée ou des résultats des tests de réintroduction. Cependant, la majorité des enfants consultant pour suspicion de pseudomaladie sérique induite par les bêta-lactamines et ayant des tests cutanés (intradermoréactions et patch-tests) négatifs à ces antibiotiques tolèrent parfaitement les tests de réintroduction prolongés, effectués à domicile, à dose thérapeutique, suggérant ainsi que la majorité des pseudomaladies sériques ne résulte pas d'une réelle hypersensibilité médicamenteuse [69, Ponvert et al. : non publié].

2.2. Réactions oculaires et respiratoires

Les conjonctivites, rhinites et asthmes induits par les médicaments sont tout à fait exceptionnels chez l'enfant, sauf chez les enfants atteints d'une HS allergique ou non allergique aux AINS [42,43].

2.3. Les réactions anaphylactiques

Bien qu'elles représentent 10 à 15 % des motifs de consultation pour suspicion d'allergie médicamenteuse, les réactions anaphylactiques graves d'origine médicamenteuse, associées à une détresse respiratoire, laryngée ou bronchique et/ou cardiovasculaire (hypotension, choc) sont très rares dans la population pédiatrique générale. Elles ne représenteraient que 6–11 % des réactions anaphylactiques de l'enfant [25,45]. Toutefois, dans l'étude prospective de Dibs et Baker [18], 43 % de 55 réactions anaphylactiques rapportées par 50 enfants ont été attribués aux médicaments et substances biologiques, latex et antibiotiques en particulier. Enfin, dans l'étude de Clarkson et Choonara [44], seuls 5,4 % des décès d'enfants, dus à des réactions adverses aux médicaments, ont été attribués à un choc anaphylactique ou anaphylactoïde.

3. Réactions médicamenteuses spécifiques

3.1. Médicaments anti-infectieux

Sept à 20 % des enfants rapportent des réactions présumées allergiques aux médicaments anti-infectieux, les bêta-lactamines étant les plus fréquemment accusées (50–75 %). Les autres anti-infectieux sont suspectés dans 25–30 % des cas et les sulfamides dans 10–20 % des cas [1,3–5]. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les RMP (\approx 75 %) et des urticaires et/ou angio-œdèmes (20–25 %). Les autres réactions sont rares, à l'exception de la pseudomaladie sérique, qui survient avant tout chez les enfants traités par des céphalosporines de première génération, céfaclor notamment [40,46,65–68].

Les études basées sur les tests cutanés et les tests de réintroduction montrent que 2–60 % (moyenne = 13–15 %) des enfants rapportant des réactions présumées allergiques aux anti-infectieux sont réellement allergiques à ces médicaments [48,50,56,69–73]. Une HS immédiate (HSI) est diagnostiquée chez 25–60 % des enfants rapportant des réactions de chronologie immédiate et/ou anaphylactiques graves [48,50,70]. En revanche, le diagnostic d'allergie aux anti-infectieux n'est porté que chez un faible nombre des enfants rapportant des réactions non immédiates à ces médicaments. Il est probable que, chez ces enfants, la majorité des réactions résulte de la maladie infectieuse pour laquelle les médicaments ont été prescrits [33,47,49,51]. Chez quelques enfants, cependant, la réaction peut résulter d'une HS allergique ou non allergique à d'autres médicaments comme les antalgiques, antipyrétiques et AINS ou à des excipients [50].

3.1.1. Les bêta-lactamines

Le diagnostic d'allergie à ces antibiotiques est basé sur une anamnèse rigoureuse, les tests cutanés et, si nécessaire et justifié, sur les tests de provocation/réintroduction. En effet, la valeur diagnostique des tests *in vitro* explorant l'HSI (dosage des IgE spécifiques, tests d'activation des basophiles, de la libération de l'histamine ou des leucotriènes) et l'HS non immédiate (tests d'activation lymphocytaire et de dosage des cytokines) aux bêta-lactamines est faible [74–78].

Bien que les tests cutanés à lecture immédiate soient positifs chez 10 % des enfants fréquemment traités par des pénicillines [79], ces tests ont une bonne valeur diagnostique et prédictive chez les enfants rapportant des réactions présumées liées à une HSI aux bêta-lactamines, les TPO n'étant positifs que chez quelques rares enfants ayant des tests cutanés négatifs [50,70]. Il a été suggéré que des TPO négatifs pourraient relancer une sensibilisation latente et être à l'origine d'une réaction allergique lors d'un traitement ultérieur ou d'une exposition fortuite [69,80,81]. Cependant, ce risque paraît très faible [82–84]. Enfin, les tests cutanés et les TPO permettent de diagnostiquer une réactivité croisée entre les pénicillines ou les céphalosporines elles-mêmes, ou les pénicillines et les céphalosporines, chez 25–84,2 % des enfants atteints d'HSI aux bêta-lactamines [50,70].

Les intradermoréactions (IDR) à lecture non immédiate et les patch-tests ont été positifs chez des enfants rapportant des

RMP, des urticaires et angio-œdèmes non immédiats, des pseudomaladies sériques et des PEAG [50,73,85,86]. Ces tests ne sont pas standardisés et peuvent donner des faux-positifs [87, Ponvert et al. : non publié] et des faux-négatifs [50,85]. Dans notre expérience, les deux tiers des sensibilisations non immédiates aux bêta-lactamines ont été diagnostiqués par les tests de provocation/réintroduction [50,85,86]. Enfin, le risque de réactivité croisée entre pénicillines, céphalosporines et pénicillines et céphalosporines est faible [50,87–89].

3.1.1.1. Les enfants rapportant des réactions anaphylactiques. En pratique, chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques et des réactions de chronologie immédiate, toutes les bêta-lactamines doivent être contre-indiquées, car il existe un risque élevé de réactivité croisée entre les bêta-lactamines des diverses classes. Un bilan allergologique, comportant des tests cutanés avec les bêta-lactamines suspectes et avec d'autres bêta-lactamines de la même classe et de classes différentes, et un test de réintroduction (si justifié), doit absolument être effectué pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines, et pour déterminer si l'enfant est sensibilisé à une ou plusieurs (classes de) bêta-lactamines.

3.1.1.2. Les enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes non immédiats et sans gravité. Chez les enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes non immédiats et sans gravité, il est aussi recommandé d'effectuer un bilan allergologique. Le risque, pour l'enfant, d'être réellement allergique, et, si tel est le cas, le risque de réactivité croisée étant relativement faible, il est en principe possible de prescrire des bêta-lactamines d'une autre classe que celle qui est suspectée.

3.1.1.3. Les enfants rapportant une pseudomaladie sérique. La valeur diagnostique des tests cutanés à lecture non immédiate est discutée chez les enfants rapportant une pseudomaladie sérique. En règle générale, on considère que, que les tests cutanés soient positifs ou négatifs, il faut contre-indiquer définitivement la bêta-lactamine suspecte, les autres bêta-lactamines de la même classe et d'autres classes étant autorisées [40,90]. Cependant, diverses études ont montré que la majorité des enfants ayant des tests cutanés à lecture non immédiate négatifs tolère parfaitement les tests de provocation par voie orale (TPO) effectués à dose thérapeutique pendant sept à dix jours, en dehors de tout épisode infectieux, avec la bêta-lactamine suspecte [69, Ponvert et al. : non publié].

3.1.1.4. Les enfants rapportant un EP ou un SSJ. Lorsque le diagnostic d'infection (mycoplasmes, HSV, coxsackies, etc.) a été éliminé ou n'a pas été effectué, il est possible d'effectuer des IDR à lecture non immédiate et des patch-tests chez les enfants rapportant un EP ou un SSJ. Cependant, la négativité des tests n'exclut pas le diagnostic d'HS non immédiate et l'on considère que les bêta-lactamines suspectes doivent être définitivement contre-indiquées. Cependant, dans notre expérience, la majorité des enfants rapportant un EP ou un SSJ et ayant des tests cutanés négatifs a toléré les tests de

réintroduction, sur plusieurs jours, à dose thérapeutique usuelle (Ponvert et al. : non publié).

3.1.1.5. Les enfants rapportant des réactions à type de NET, DRESS et PEAG. Les tests cutanés à lecture non immédiate peuvent aussi être effectués chez les enfants rapportant des réactions à type de NET, DRESS et PEAG. Toutefois, comme dans le cas de l'EP et du SSI, la négativité des tests n'exclut pas le diagnostic d'HS aux bêtalactamines. Les tests de réintroduction sont formellement contre-indiqués, compte tenu du risque de récurrence grave et les bêtalactamines suspectes et de structure proche sont définitivement contre-indiquées.

3.1.1.6. Les autres cas. Dans les autres cas, comme les éruptions bénignes non identifiées et les RMP, les tests cutanés sont probablement inutiles, et le diagnostic d'HS aux bêtalactamines est généralement infirmé sur la tolérance des tests de réintroduction, effectués à domicile pendant plusieurs jours consécutifs. Cependant, il est recommandé d'effectuer des tests cutanés chez les rares enfants récidivant lors du test de réintroduction.

3.1.2. Les autres médicaments anti-infectieux

Les études épidémiologiques et allergologiques portant sur les réactions allergiques aux anti-infectieux autres que les bêtalactamines ont fait l'objet de diverses revues générales plus ou moins récentes [1,5,91]. Les réactions présumées liées à une HS à ces médicaments sont moins fréquentes que celles rapportées pour les bêtalactamines. Les tests *in vitro* explorant les réactions d'HS immédiate et non immédiate à ces médicaments sont soit inexistantes, soit peu fiables. La valeur diagnostique des tests cutanés à lecture immédiate est controversée [48,92–94]. La valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés à lecture non immédiate dépend du type de réaction. Des IDR et patch-tests positifs en lecture retardée ont été observés chez des adultes rapportant des urticaires et angio-œdèmes de chronologie non immédiate, des RMP et des toxidermies potentiellement sévères [95], mais la sensibilité et la spécificité de ces tests sont discutées.

Les réactions présumées allergiques aux macrolides sont rares ($\approx 0,5\%$ des traitements). Chez les adultes, les tests cutanés à lecture immédiate effectués avec ces antibiotiques ont une faible sensibilité, le diagnostic étant porté sur la positivité des tests de réintroduction/provocation chez la majorité des patients [92]. Deux études pédiatriques montrent que tous les enfants consultant pour suspicion d'allergie aux macrolides tolèrent les TPO effectués avec ces antibiotiques, suggérant que les réactions rapportées ne résultent pas d'une HS aux macrolides [48,96]. Lorsque l'histoire clinique est très évocatrice d'une HS à un macrolide, les traitements par les macrolides des autres classes peuvent être autorisés, car la réactivité croisée entre macrolides est tout à fait exceptionnelle [97].

La majorité des réactions aux quinolones a été rapportée chez des adultes. La valeur diagnostique des tests cutanés à lecture immédiate aux quinolones est faible et de grands espoirs sont placés dans une méthode, encore expérimentale, de détection et dosage IgE sériques spécifiques [93].

Une HS médicamenteuse a été suspectée chez 8,5 % des enfants traités par les sulfamides [3]. Des tests cutanés (prick-tests et IDR) positifs en lecture immédiate ont été rapportés chez des patients rapportant des urticaires et angio-œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée, mais la méthodologie de ces tests n'est pas standardisée et leur valeur diagnostique est faible [94]. Dans notre expérience, les tests cutanés à lecture immédiate ont toujours été négatifs chez les enfants consultant pour suspicion d'allergie immédiate aux sulfamides. En revanche, ils ont été positifs chez deux des six enfants témoins n'ayant jamais reçu de sulfamides ou ayant toléré des traitements antérieurs par ces médicaments [Ponvert et al. : non publié]. Les TPO ont toujours été négatifs chez les enfants que nous avons explorés, suggérant que l'allergie immédiate aux sulfamides est très rare chez l'enfant [96]. Cependant, dans une autre étude, les TPO ont été positifs chez 12,5 % des enfants rapportant des réactions immédiates ou accélérées aux sulfamides, et chez 20,8 % des enfants rapportant des réactions retardées [48].

À notre connaissance, il n'existe pas de cas rapporté d'allergie à la rifampicine/rifamicine chez l'enfant. Chez les adultes, les tests cutanés à lecture immédiate auraient une bonne sensibilité et une bonne spécificité, à condition d'être effectués avec de très faibles concentrations des médicaments [98]. Sur la base de ces tests, nous avons diagnostiqué une allergie immédiate à la rifampicine et la rifamicine chez trois enfants rapportant des urticaires ou des angio-œdèmes de chronologie immédiate à la rifampicine orale ou aux collyres à base de rifamicine [Ponvert et al. : non publié].

3.1.3. Le syndrome d'hypersensibilité multiple aux antibiotiques

Dix à 15 % des patients présumés allergiques aux antibiotiques rapportent des réactions à plusieurs médicaments anti-infectieux [99–101]. La prévalence de ce syndrome (*multiple antibiotic hypersensitivity syndrome* ou MAS) est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. Dans notre expérience, 40 % des enfants consultant pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines rapportaient aussi des réactions présumées allergiques à d'autres médicaments, notamment aux macrolides et aux sulfamides. Chez ces enfants, le risque d'allergie aux bêtalactamines, diagnostiquée sur la positivité des tests cutanés ou des tests de réintroduction, a été indépendant des antécédents présumés allergiques aux autres médicaments anti-infectieux [50]. Les TPO aux antibiotiques suspectés ont été négatifs chez la majorité des enfants, confirmant les études qui avaient montré que les allergies aux bêtalactamines et aux autres anti-infectieux se développaient de façon indépendante [100]. Les réactions répétées, le plus souvent bénignes ou de gravité modérée, à plusieurs familles d'anti-infectieux pourraient résulter des infections ayant motivé la prescription de ces médicaments, d'une intolérance aux excipients ou d'une allergie ou pseudoallergie alimentaire ou à des médicaments associés.

3.2. Antalgiques, antipyrétiques et AINS

Dans la population générale, la prévalence des réactions présumées liées à une HS à ces médicaments est estimée entre

0,3 et 1 % [7,102,103]. Elle serait plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. En effet, dans une étude prospective randomisée, aucune réaction allergique ou pseudoallergique n'a été observée chez 27 000 enfants traités, pendant plusieurs jours consécutifs, par de l'ibuprofène ou du paracétamol [6]. Dans une autre étude, seuls 25 % des patients consultant pour suspicion d'allergie aux antalgiques, antipyrétiques et AINS ont été des enfants [7]. Enfin, une possible HS allergique ou non allergique n'a été suspectée que dans 2 % des cas de réactions adverses aux médicaments observées chez des enfants hospitalisés [8]. Les réactions les plus fréquentes sont des urticaires et des angio-œdèmes (du visage notamment) et des symptômes respiratoires (rhinite et asthme). Les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et les toxidermies potentiellement sévères sont rares [8,42,43,104]. Les études effectuées chez les enfants consultant pour des réactions présumées allergiques aux antalgiques, antipyrétiques et AINS montrent que seuls 13–50 % de ces enfants sont réellement allergiques ou intolérants à ces médicaments [42,43,48]. Les facteurs de risque sont une atopie personnelle, l'âge (grand enfant, adolescent) et la gravité des réactions [7,42,105].

Quelques cas d'HS allergique immédiate ou non immédiate aux antalgiques, antipyrétiques et AINS ont été diagnostiqués sur la positivité des tests cutanés ou des tests *in vitro* chez des enfants [106] et des adultes [107–109]. Cependant, la majorité des réactions résulte d'une HS non spécifique, comme en témoigne un degré élevé de réactivité croisée (25–100 %) entre les diverses familles d'AINS et un plus faible degré de réactivité croisée (2–50 %) avec les médicaments faiblement inhibiteurs de la *cyclo-oxygénase-1* (COX-1), comme le paracétamol et les coxibs [7,42,57,110,111]. Dans notre expérience, 12,3 % des enfants intolérants aux AINS ont aussi été intolérants au paracétamol et tous les enfants intolérants au paracétamol ont été intolérants aux AINS [42,110].

La valeur diagnostique des tests cutanés à lecture immédiate aux antalgiques, antipyrétiques et AINS n'est pas validée [108,112,113]. Grâce à un RAST artisanal, des IgE spécifiques de l'aspirine ont été détectées chez quelques rares patients rapportant des réactions immédiates à cet AINS, mais la sensibilité et la spécificité du test sont inconnues [107,109]. Enfin, la valeur diagnostique des autres tests *in vitro* (tests de la libération d'histamine et des leucotriènes, test d'activation des basophiles en cytométrie de flux) est très variable d'un médicament à un autre et n'est pas validée [75,108,114]. Le diagnostic des HS allergique et non allergique aux antalgiques, antipyrétiques et AINS est donc basé, avant tout, sur une histoire clinique évocatrice (réactions immédiates et/ou graves, réactions répétées lors de prises isolées des médicaments) ou les tests de provocation/réintroduction [48,106,113]. L'administration d'AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 est tolérée par 50–98 % des patients intolérants aux AINS fortement inhibiteurs de la COX-1 [7,42,57,110,111]. Cependant, des traitements par des doses élevées d'AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 induisent une réaction chez environ 10 % des patients [115, Ponvert et al. : non publié].

La prévention des récurrences repose sur une éviction du (des) AINS responsable(s) et le recours aux AINS éventuellement

tolérés. D'autres médicaments comme les opiacés, l'azopropazone et la benzydamine peuvent représenter une alternative chez les patients intolérants à tous les AINS [116,117]. Cependant, l'activité anti-inflammatoire de ces médicaments est faible. Enfin, l'efficacité des méthodes d'accoutumance est discutée, notamment dans les urticaires et œdèmes et les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes [104,118].

3.3. Vaccins [Rev in : 119]

Les réactions les plus fréquentes sont des réactions locales inflammatoires et des réactions cutanées bénignes ou modérément graves de chronologie non immédiate (urticaires, angio-œdèmes, éruptions non urticariennes) induites par les vaccins contenant de l'anatoxine tétanique (T) et/ou diphtérique (D), ainsi que par les vaccins contre l'hépatite B (HBV). Les autres réactions (réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, maladie sérique, eczéma, nodules persistants, abcès récurrents stériles, EP, etc.) sont rares. Les données de la littérature suggèrent fortement que la majorité des réactions locales et générales bénignes et de gravité modérée ne sont pas liées à une HS, mais résultent plutôt d'une activation non spécifique des divers systèmes de l'inflammation (complément, kinines, etc.). Dans l'étude de Gold et al. [120], une « récurrence » n'a été observée que chez 10 % des enfants rapportant des réactions présumées allergiques à l'injection précédente, lors de l'injection de rappel du vaccin suspect. Les réactions à l'injection de rappel ont été des réactions locales banales et/ou de la fièvre et n'ont en rien évoqué une réaction allergique à l'un des constituants des vaccins. Cependant, chez l'enfant, les vaccins peuvent induire des réactions IgE-dépendantes, comme des réactions anaphylactiques et des urticaires et angio-œdèmes de chronologie immédiate aux vaccins contenant des anatoxines [121], des protéines aviaires [122–124], de la gélatine [13,125–127] et des antigènes pneumococciques [128]. Les vaccins contenant du dextran (BCG) peuvent induire des réactions anaphylactoïdes [129,130]. Dans une étude prospective ayant porté sur plus de deux millions d'enfants et adolescents américains, le taux moyen de réaction anaphylactique/anaphylactoïde a été de 0,65 pour un million de doses de vaccins [131]. Le taux le plus élevé (21,2) a été rapporté pour les vaccins DT. Le risque a été de 3,4–3,5 pour les vaccins du type ROR et DT.Coq.Hib, et inférieur à deux pour le vaccin poliomyélitique, le DT.Coq, les vaccins Hib et HBV. Enfin, les excipients des vaccins et les vaccins contenant des anatoxines peuvent induire des réactions d'HS non immédiate soit locales, comme le phénomène d'Arthus [132] et les abcès récurrents stériles [133] induits par les anatoxines, soit généralisées, comme des urticaires, angio-œdèmes et éruptions non urticariennes induits par les vaccins contenant de la gélatine [134–136].

3.3.1. Réactions locales

Le phénomène d'Arthus survient chez des enfants hyper-immunisés par des injections antérieures de vaccins. Le diagnostic est simple, sur la base de l'histoire clinique (réaction inflammatoire plus ou moins importante se développant dans

les six à huit heures suivant l'injection de rappel et régressant en un à quelques jours) et sur la mise en évidence de taux élevés des anticorps sériques (IgM, IgG) spécifiques, trois à quatre semaines après la réaction. Des réactions inflammatoires locales importantes peuvent aussi survenir chez des enfants non immunisés et lors d'injections de rappel par des vaccins contenant d'importantes concentrations d'anatoxine diphtérique ou d'hydroxyde d'aluminium, quels que soient les taux des anticorps sériques antidiphtériques. Ainsi, la majorité des réactions inflammatoires locales résulte probablement d'une activation non spécifique du système de l'inflammation par des doses élevées d'hydroxyde d'aluminium et/ou de constituants microbiens, comme en témoigne, dans la majorité des cas, la tolérance des injections de rappel effectuées de façon dissociée, à quelques jours d'intervalle [121]. Le diagnostic d'HS retardée (HSR) à l'anatoxine tétanique a été porté sur la positivité des IDR à lecture retardée chez un enfant présentant des abcès récurrents stériles aux injections de rappel de vaccin antitétanique [133]. Cependant, la valeur diagnostique des tests cutanés à lecture retardée aux anatoxines est controversée. Enfin, 1–8 % des enfants et adultes présentent des réactions locales importantes aux injections de vaccin HBV et des réactions à type de phénomène d'Arthus sont rapportées par de nombreux patients recevant des injections de rappel des vaccins pneumococciques. Aucun bilan immunoallergologique ne semble avoir été effectué chez ces patients.

L'hydroxyde d'aluminium, le mercurothiolate et le formaldéhyde (formol) contenus dans de nombreux vaccins peuvent induire des réactions inflammatoires locales bénignes et modérées, régressant spontanément en quelques jours. L'hydroxyde d'aluminium des vaccins (et des extraits allergéniques) peut aussi induire des nodules sous-cutanés. Ces nodules régressent généralement en quelques mois, mais quelques cas persistants, nécessitant une exérèse, ont été rapportés. Le diagnostic repose, avant tout, sur l'examen clinique et l'anamnèse. Les patch-tests aux sels d'aluminium sont le plus souvent négatifs [137], la majorité des nodules résultant d'une réaction non spécifique à un corps étranger. Toutefois, dans l'étude de Bergfors et al. [138], 0,8 % des enfants ayant reçu des injections d'un nouveau vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium ont présenté des nodules sous-cutanés et les patch-tests aux sels d'aluminium ont été positifs chez 77 % de ces enfants.

3.3.2. Réactions généralisées

Des urticaires, angio-œdèmes et éruptions non identifiées sont rapportés par cinq à 13 % des patients immunisés par des vaccins contenant des anatoxines. Les résultats des études immunoallergologiques basées sur les tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, les dosages des anticorps antitétaniques et antidiphtériques (IgM, IgG, IgE) et les injections de rappel suggèrent que la majorité des réactions généralisées bénignes ou de gravité modérée résulte d'une activation non spécifique des systèmes de l'inflammation (complément, kinines) par de fortes doses de constituants microbiens et montrent que les injections de rappel sont généralement bien tolérées. Toutefois, des urticaires et

angio-œdèmes résultant d'une authentique HS immédiate ou semi-retardée (par complexes immuns) aux anatoxines ont été rapportés chez l'enfant [121,139]. Dans l'étude de Ponvert et al. [121], les tests cutanés à lecture immédiate et les RASTs ont permis de diagnostiquer une HSI à l'anatoxine tétanique ou diphtérique chez six enfants qui avaient présenté des urticaires ou œdèmes de chronologie immédiate lors d'injections de rappel des vaccins. En revanche, le bilan allergologique a été négatif chez tous les enfants rapportant des réactions non immédiates et non urticariennes, et les injections de rappel, effectuées de façon séquentielle avec des vaccins monovalents ou les moins multivalents possibles, ont été parfaitement tolérées par tous ces enfants. Toutefois, d'autres auteurs ont détecté des IgE spécifiques des anatoxines tétaniques et diphtériques dans le sérum d'enfants et adolescents tolérant les injections de ces anatoxines [140,141].

Depuis le développement des anatoxines hautement purifiées, les réactions anaphylactiques graves aux anatoxines sont devenues rares. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée chez des enfants ayant reçu 784 injections de vaccin DT et 15 752 injections de DT.Coq [10]. Jacobs et al. n'ont diagnostiqué qu'un seul cas d'anaphylaxie à l'anatoxine tétanique sur la positivité des tests cutanés [132]. Dans l'étude de Ponvert et al., six enfants avaient présenté des réactions anaphylactiques graves lors d'injections de rappel de vaccins contenant des anatoxines [121]. Les tests cutanés à lecture immédiate et les RASTs ont été positifs pour les anatoxines tétaniques ou diphtériques chez quatre enfants, confirmant ainsi les résultats d'études antérieures ayant porté sur quelques cas isolés d'anaphylaxie aux injections de rappel d'anatoxines [142].

Des éruptions mal identifiées et des arthralgies sont rapportées chez les sujets immunisés par les vaccins HBV, mais la fréquence de ces réactions est identique chez les sujets ayant reçu du placebo [143]. Des urticaires et œdèmes de Quincke, ainsi que des réactions anaphylactiques plus ou moins graves, ont été rapportés chez quelques rares patients immunisés par un vaccin HBV dérivé de *Saccharomyces cerevisiae*. Un bilan n'a été effectué que chez un de ces patients, chez lequel les tests cutanés et les RASTs ont été positifs pour *S. cerevisiae* [144]. Dans l'étude de Bakonde et al. [145], tous les enfants rapportant des urticaires, angio-œdèmes et asthmes de chronologie accélérée, lors de l'injection de vaccins HBV ont eu des tests cutanés négatifs. Les injections de rappel ont été tolérées par tous les enfants, sauf un enfant atteint d'urticaire chronique.

Les réactions plus ou moins évocatrices d'allergie aux vaccins pneumococciques sont rares. Il s'agit de réactions à type de phénomène d'Arthus, de PEAG ou de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, qui n'ont jamais été explorées. Dans l'étude de Ponvert et al., les tests cutanés à lecture immédiate et un CAP-RAST artisanal ont été positifs chez un enfant ayant présenté une réaction anaphylactique grave, immédiatement après la première injection de Pneumo-23[®] [128]. Les tests cutanés et le RAST ont été négatifs chez dix enfants témoins, dont un enfant vacciné, sauf chez un enfant

non vacciné. Ces résultats suggèrent que les tests cutanés à lecture immédiate et le dosage des IgE sériques spécifiques présentent une bonne valeur diagnostique chez les enfants atteints de réactions IgE-dépendantes graves aux vaccins pneumococciques. Ils suggèrent aussi qu'une sensibilisation aux antigènes pneumococciques peut se développer de façon occulte, probablement par portage sain ou à l'occasion d'infections pneumococciques non diagnostiquées.

Les vaccins comme le ROR, les vaccins antigrippaux, contre la fièvre jaune et l'encéphalite liée aux piqûres de tiques peuvent contenir des quantités variables d'ovalbumine (de 0–1 ng/ml pour le ROR à 1–45 µg/ml pour les vaccins contre la grippe et la fièvre jaune), et, ainsi, être à l'origine de réactions anaphylactiques graves et parfois mortelles, chez les enfants allergiques à l'œuf [123,145–149]. Dans l'étude de Lavi et al. [150], tous les enfants ayant des tests cutanés négatifs aux vaccins contenant des protéines aviaires ont parfaitement toléré les injections d'une dose complète de vaccin. En revanche, des réactions généralisées plus ou moins graves ont été observées chez 12,5 % des enfants ayant des tests cutanés positifs au vaccin, alors même que la vaccination était effectuée selon une méthode d'accoutumance. La majorité des enfants ayant des tests cutanés positifs rapportaient des réactions graves à l'œuf, alors que les enfants dont les tests cutanés étaient négatifs rapportaient des réactions peu graves, comme une dermatite atopique ou des urticaires et/ou œdèmes isolés.

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez des enfants immunisés par des vaccins contenant de la gélatine, comme le ROR et les vaccins contre la varicelle et le virus de l'encéphalite japonaise [13,125–127]. Des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie à la gélatine alimentaire ont été retrouvés a posteriori chez certains patients et une allergie alimentaire à la gélatine est apparue secondairement chez 20–25 % des patients. Le diagnostic repose sur les tests cutanés à lecture immédiate au vaccin et à la gélatine et sur le dosage des IgE sériques spécifiques de la gélatine. Cependant, la valeur prédictive des tests cutanés aux vaccins contenant de la gélatine est inconnue. Ces vaccins peuvent aussi être à l'origine d'urticaires, angio-œdèmes et éruptions non urticariennes diverses de chronologie non immédiate [134–136]. Les réactions accélérées pourraient résulter d'une HS semi-retardée, dépendant des IgG [135]. Toutefois, des IgG sériques spécifiques de la gélatine sont aussi détectées chez les enfants présentant une HSI à la gélatine des vaccins. Les tests cutanés à lecture non immédiate et les tests de prolifération lymphocytaire à la gélatine ont été positifs chez une importante proportion des enfants rapportant des réactions retardées diverses aux vaccins contenant de la gélatine [136]. Cependant, les tests de prolifération lymphocytaire sont également positifs chez des patients présentant une HSI à la gélatine des vaccins [126] et chez des sujets tolérant les vaccins contenant de la gélatine [151].

Des réactions anaphylactoïdes graves ont été observées chez des nouveau-nés, après une première injection de BCG. Le diagnostic d'HS au dextran a été suggéré sur des taux élevés d'anticorps antidextran (IgM, IgG) dans le sang maternel et le sang de cordon [130]. Des taux élevés de ces anticorps ont

également été mis en évidence dans le sérum d'un adolescent, quatre semaines après une réaction généralisée grave induite par une injection de rappel du BCG [129]. Ces réactions résultent de la formation de CIC entre des anticorps antidextran préexistants et le dextran contenu dans le BCG, l'activation du complément par ces CIC et une activation des mastocytes et des basophiles par les facteurs d'origine complémentaire. Les anticorps antidextran présents dans le sang des nouveau-nés proviennent du sang maternel, par transfert maternofoetal transplacentaire. Les anticorps présents dans le sang des enfants, adolescents et adultes pourraient résulter d'une immunisation antérieure par le BCG ou d'une sensibilisation occulte par des sucres exprimés sur la membrane des bactéries pathogènes ou saprophytes. Ces sensibilisations occultes pourraient expliquer les taux plus ou moins élevés d'IgM et IgG antidextran détectés chez 70–80 % des individus, dans la population générale [152]. Le diagnostic des réactions anaphylactoïdes au dextran du BCG repose sur le dosage des anticorps antidextran dans le sang maternel et le sang de cordon (nouveau-nés) et dans le sang des autres patients (enfants, adolescents, adultes). À notre connaissance, ce dosage n'est effectué que par le laboratoire DPC, aux États-Unis, et n'est donc pas simple à obtenir.

3.3.3. Conclusion : prévention des réactions (présümées) allergiques aux vaccins

Cette prévention est basée sur une analyse précise de l'histoire clinique de l'enfant (antécédents d'allergie à l'ovalbumine, à la gélatine ou aux moisissures ; chronologie, nature et gravité des réactions aux injections antérieures des vaccins suspects), sur la connaissance de la composition du vaccin accusé et sur le calcul du rapport bénéfice/risque de la (re)vaccination.

3.3.3.1. *Si la vaccination ou les injections de rappel ne sont pas indispensables.* Si la vaccination ou les injections de rappel ne sont pas indispensables (taux élevés d'anticorps protecteurs, vaccination non obligatoire, risque élevé de réaction pour un faible intérêt de la vaccination), il est fortement recommandé de contre-indiquer ou de retarder la (re)vaccination.

3.3.3.2. *Si la vaccination est obligatoire ou fortement recommandée.* Si la vaccination est obligatoire ou fortement recommandée, malgré une allergie prouvée ou hautement probable, il est parfois possible de recourir à un vaccin ne contenant pas la substance déclenchante, notamment lorsqu'il s'agit d'adjuvants, de conservateurs ou de contaminants. Lorsque ce vaccin n'existe pas, la prise en charge de l'enfant varie selon la nature et la gravité des symptômes : chez les enfants rapportant des réactions inflammatoires locales aux vaccins multivalents, les injections de rappel effectuées, de préférence par voie intramusculaire (IM), par des vaccins monovalents ou le moins multivalents possible, de sept à dix jours d'intervalle, sont généralement bien tolérées [121]. Les injections IM préviennent aussi la récurrence des nodules persistants dus à l'hydroxyde d'aluminium [153]. Chez les

enfants ayant présenté des réactions IgE-dépendantes (urticaire, angio-œdème, anaphylaxie), le vaccin doit être injecté selon une méthode d'accoutumance, sous surveillance, en milieu hospitalier. Chez les allergiques à l'œuf, les recommandations concernant la prévention des réactions aux vaccins susceptibles de contenir de l'ovalbumine dépendent de la teneur des vaccins en protéines aviaires. Les vaccins cultivés sur des fibroblastes embryonnaires de poulet (vaccins du type ROR, monovalents ou associés) contiennent des taux très faibles d'ovalbumine et les injections d'une dose complète de vaccin sont généralement bien tolérées. Cependant, il est recommandé d'effectuer les injections en milieu hospitalier, sous surveillance, chez les enfants ayant des antécédents d'allergie grave à l'œuf [154]. Pour les autres vaccins (grippe, fièvre jaune, etc.), qui sont cultivés sur l'œuf embryonné et peuvent contenir d'importantes quantités de protéines aviaires, il est recommandé d'effectuer des tests cutanés à lecture immédiate au vaccin avant d'effectuer la vaccination chez les enfants ayant une allergie IgE-dépendante grave à l'œuf. En revanche, ces tests sont inutiles chez les enfants rapportant des réactions peu graves à l'œuf et/ou chez lesquels les tests cutanés et les RASTs sont négatifs pour l'œuf. Chez les enfants chez lesquels les tests cutanés au vaccin sont positifs, la vaccination doit être effectuée selon une méthode d'accoutumance en milieu hospitalier [149].

Enfin, à notre connaissance, il n'existe pas de méthode validée de prévention des autres réactions aux vaccins, comme les abcès stériles et les réactions anaphylactoïdes au dextran du BCG.

3.4. Autres médicaments

3.4.1. Médicaments de l'anesthésie et la chirurgie

Dans la population générale, l'incidence des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques et peropératoires est estimée entre 1/4000 et 1/25 000 dans les pays comme la France, l'Angleterre, l'Australie et la Nouvelle Zélande. Selon notre expérience, elle serait de l'ordre de 1/2100 anesthésies générales chez les enfants français [30]. Tous âges confondus, les substances les plus souvent en cause sont les anesthésiques myorelaxants (62 %), suivis par le latex (16,5 %), les antibiotiques (4,7–8 %) et les substituts du plasma (3,6 %), en particulier les gélatines [155]. Bien que, dans notre expérience, une allergie aux myorelaxants ait été diagnostiquée chez 60,8 % des enfants explorés pour anaphylaxie peropératoire, contre seulement 27 % d'allergies au latex [30], la littérature indique que l'allergie au latex est la cause majeure d'anaphylaxie peropératoire chez l'enfant (≈ 70 –75 % versus 10–15 % pour les myorelaxants) [24].

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude épidémiologique portant spécifiquement sur l'allergie aux myorelaxants chez l'enfant. Dans la population générale, l'atopie n'est pas considérée comme un facteur de risque particulier [156]. Le diagnostic de l'allergie aux myorelaxants repose sur les tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests et IDR), effectués avec le myorelaxant suspect et avec d'autres myorelaxants, à la recherche d'une réactivité croisée, qui est fréquemment

retrouvée, et sur le dosage des IgE sériques spécifiques. La prévention des récides repose sur une éviction stricte des myorelaxants pour lesquels le bilan allergologique a été positif et sur l'utilisation des autres myorelaxants [155].

Les études basées sur les prick-tests et les dosages des IgE sériques spécifiques montrent que la prévalence des sensibilisations au latex est comprise entre 0–15,4 % dans la population pédiatrique générale [14,16,19,25,26,28,29]. Sur la base de l'histoire clinique ou des tests de provocation, seuls zéro à 5,9 % des enfants sensibilisés seraient allergiques au latex. La prévalence des sensibilisations et de l'allergie au latex est significativement augmentée chez les enfants asthmatiques [14,16,26,28,157] et chez les enfants sensibilisés ou allergiques aux fruits exotiques (banane, avocat, kiwi, châtaigne, etc.) [15]. Elle est également augmentée chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique [158] et chez les enfants multi-opérés [17,22,27,28], notamment pour spina bifida (SB) ou myéloméningocèle [15,16,20,21,23,27,29]. Selon Valentine et al. [29], 36,9 % des enfants multi-opérés pour SB sont sensibilisés et 50 % de ces enfants sont allergiques au latex. Selon Cremer et al. [16], une sensibilisation est détectable chez 40,5 % des enfants multi-opérés pour SB et 25 % de ces enfants sont cliniquement allergiques au latex. Chez les enfants multi-opérés, les risques de sensibilisation et d'allergie au latex augmentent avec le nombre des interventions chirurgicales [16,17,23,27,29,160,161]. Enfin, mis à part la chirurgie, les sensibilisations, pathogènes ou non, au latex peuvent résulter d'une exposition (occulte) à des objets contenant du latex, comme les tétines des biberons et les tétines utilisées pour calmer les enfants, les jouets, etc. [162–164]. Le diagnostic de l'allergie au latex repose sur la positivité des prick-tests et des RASTs. Un dépistage préopératoire, comportant des pricks et des RASTs, doit impérativement être effectué chez tous les enfants chez lesquels est suspectée une allergie au latex, ainsi que chez les enfants à risque élevé (enfants atopiques exposés au latex, enfants allergiques aux fruits exotiques, et enfants multi-opérés, notamment pour SB ou myéloméningocèle). Chez les enfants allergiques au latex, la prévention des réactions allergiques graves repose sur une éviction stricte du latex. L'éviction est également recommandée dès la première intervention chez les enfants atteints de SB ou de myéloméningocèle, de façon à réduire au maximum le risque de sensibilisation. Selon Cremer et al. [159], aucune sensibilisation n'est détectée chez les enfants multi-opérés dans un milieu *latex-free*, tandis que plus du tiers des enfants exposés au latex au cours des interventions sont sensibilisés.

3.4.2. Divers

Comme chez l'adulte, tous les médicaments et substances biologiques peuvent être allergéniques chez l'enfant. C'est ainsi que des cas d'allergie, avec des tests cutanés positifs en lecture immédiate, ont été rapportés pour divers médicaments et substances biologiques comme les corticoïdes [165,166], le Facteur IX dans l'hémophilie de type B [167], les enzymes pancréatiques dans la mucoviscidose et les insuffisances pancréatiques [168], la Povidone (flubendazole, Betadine[®]) [169, Ponvert et al. : non publié], le mercurochrome et la

chlorhexidine [Ponvert et al.: non publié], la gélatine des suppositoires [170] et la hyaluronidase [171].

Références

- [1] Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *J Am Med Assoc* 1992;268:2845–57.
- [2] Haddi E, Charpin M, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45:236–9.
- [3] Ibia EO, Schwartz RH, Widermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey of private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849–54.
- [4] Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;152:930–7.
- [5] Sheperd GM. Allergy to betalactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991;11:611–33.
- [6] Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39–44.
- [7] Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376–80.
- [8] Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:718–23.
- [9] Bernstein DI, Smith VE, Schiff VH, Rathfon HM, Boscia JA. Comparison of acellular pertussis vaccine with whole cell vaccine in children 15 to 18 months and four to six years of age. *Pediatr Infect Dis* 1993;12:131–5.
- [10] Cody CI, Baraff U, Cherry JD. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650–60.
- [11] Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96(S):557–66.
- [12] Long SS, Deforest A, Smith DG. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990;294:302.
- [13] Sissman NJ. Allergic reactions to MMR vaccines. *Pediatrics* 1992;88:168–9.
- [14] Bernardini R, Novembre E, Ingarciola A, Veltroni M, Mugnaini L, Cianferoni A, et al. Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:621–5.
- [15] Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Mezzetti P, Cianferoni A, Danti DA, et al. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clin Exp Allergy* 1999;29:681–6.
- [16] Cremer R, Hoppe A, Korsch E, Kleine-Diepenbruck U, Bläker F. Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls. *Eur J Pediatr* 1998;157:13–6.
- [17] Cremer R, Chen Z, Bläker F, Baur X. Pattern of IgE antibodies against latex allergens in children with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:49–50.
- [18] Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a five-year experience. *Pediatrics* 1997;99:e71–6.
- [19] Hirsch T, Neumeister V, Weiland SK, von Mutius E, Hirsch D, Gräfe H, et al. Traffic exposure and allergic sensitization against latex in children. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:573–8.
- [20] Johar A, Lim D, Howarden D, Du Toit G, Weinberg E, Motala C, et al. Low prevalence of latex sensitivity in South Africa spina bifida children in Cape Town. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:165–70.
- [21] Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA, et al. A cluster of anaphylactic reaction in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:53–61.
- [22] Mazon A, Nieto A, Linana JJ, Montoro J, Estornell F, Garcia-Ibarra F. Latex sensitization in children with spina bifida: follow-up comparative study after two years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:207–10.
- [23] Michael T, Niggemann B, Moers A, Seidel U, Wahn U, Scheffner D. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. *Clin Exp Allergy* 1996;26:934–9.
- [24] Murat I. Anaphylactic reactions during paediatric anaesthesia: results of the survey of the French society of paediatric anaesthesia (ADARPEF), 1991–1992. *Paediatr Anaesth* 1993;3:339–43.
- [25] Novembre E, Bernardini R, Brizzi I, Bertini G, Mugnaini L, Azzari C, et al. The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergy clinic. *Allergy* 1997;52:101–5.
- [26] Roberts G, Lack G, Northstone K, Golding J, and the ALSPAC study team. Prevalence of latex allergy in the community at the age seven years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:299–300.
- [27] Szépfaluzi Z, Seidl R, Benert G, Dietrich W, Spitzauer S, Urbanek R. Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. *J Pediatr* 1999;134:344–8.
- [28] Theissen U, Theissen JL, Mertes N, Brehler R. IgE-mediated hypersensitivity to latex in childhood. *Allergy* 1997;52:665–9.
- [29] Valentine JP, Kurinczuk JJ, Loh RVS, Chauvel PJ. Latex allergy in an Australian population of children and adolescents with spinal dysfunction. *Med J Aust* 1999;170:15–8.
- [30] Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, Jacqmarcq O, Ponvert C, Paupe J, et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy* 2005;60:828–34.
- [31] Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765–70.
- [32] Buajordet I, Wesenberg F, Brørs O, Langset A. Adverse drug events in children during hospitalization and hospital discharge in a Norwegian university hospital. *Acta Paediatr* 2002;91:88–94.
- [33] Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years experience. *Drug Saf* 2002;25:965–72.
- [34] Gonzalez-Martin A, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:530–3.
- [35] Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681–8.
- [36] Menniti-Ippolito F, Paschetti R, Dacas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions. *Lancet* 2000;355:1613–4.
- [37] Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002;110:254–7.
- [38] Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:867–95.
- [39] Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Int Med* 1991;114:956–66.
- [40] Hebert AA, Sigman ES, Levy ML. Serum sickness-like reactions from cefaclor in children. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:805–8.
- [41] Shin HT, Chang MW. Drug eruptions in children. *Curr Prob Pediatr* 2001;31:207–34.
- [42] Hassani A, Ponvert C, Karila C, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: results of a study of 164 cases. In: *Proceedings 25th Congress of the EAACI*; 2006.p. 188 (Abst).
- [43] Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005;15:164–7.
- [44] Clarkson A, Choonara I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Arch Dis Child* 2002;87:462–7.
- [45] Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children: a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440–5.
- [46] Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005;18:160–75.
- [47] Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification of erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347–52.
- [48] Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyano T, et al. Evaluation of drug-related hyper-

- sensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9:172–7.
- [49] Mortureux P, Leauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taieb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319–23.
- [50] Ponvert C, le Clainche L, de Blic J, le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to betalactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104:e45–54.
- [51] Ramsey M, Reacher M, O'Flynn CO, Butterey R, Hadden C, Cohen B, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunized English population. *Arch Dis Child* 2002;87:202–6.
- [52] Salman SM, Kibbi AG. Vascular reactions in children. *Clin Dermatol* 2002;20:11–5.
- [53] Pichler WJ. Deciphering the immune pathomechanism of cutaneous drug reactions. *Allergy* 2002;57:S34–6.
- [54] Séguin B, Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:235–42.
- [55] Uetrecht J. Role of drug metabolism for breaking tolerance and the localization of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:113–8.
- [56] Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Linfors A. Penicillin allergy: a rare paediatric condition. *Arch Dis Child* 1988;63:1342–6.
- [57] Kidon MI, Kang MW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh H, 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.
- [58] Cousin F, Phillips K, Favier B, Bienvenu J, Nicolas JF. Drug-induced urticaria (review article). *Eur J Dermatol* 2001;11:181–7.
- [59] Morelli JG, Tay YK, Rogers M, Halbert A, Krafchik B, Weston WL. Fixed drug eruptions in children. *J Pediatr* 1999;134:365–7.
- [60] Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:366–70.
- [61] Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, Drolet BA. Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;108:485–92.
- [62] Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39:S8–16.
- [63] Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpes virus six infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:1108–12.
- [64] Roujeau C, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333–8.
- [65] Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 1994;125:805–11.
- [66] Levine LR. Quantitative comparison of adverse reactions to cefaclor versus amoxicillin in a surveillance study. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:358–61.
- [67] Parshuram CS, Phillips RJ. Retrospective review of antibiotic-associated serum sickness in children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust* 1998;116.
- [68] Vial T, Pont J, Pham E, Rabilloud M, Descotes J. Cefaclor-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992;26:910–4.
- [69] 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.
- [70] Astanaskovic-Marjovic M, Cirkovic-Velikovic T, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:341–7.
- [71] Erffmeyer JE. Reactions to antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992;12:633–48.
- [72] Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine selective penicillin allergy testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:76–81.
- [73] Romano A, Quaratino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513–7.
- [74] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70.
- [75] Lebel B, Messaad D, Kvedariene K, Rougier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–92.
- [76] Luque I, Leyva L, Torres JM, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T cell responses to betalactam drugs in immediate and non immediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611–8.
- [77] Sanz ML, Garcia BE, Prieto I, Tabar A, Oehling A. Specific IgE determination in the diagnosis of betalactam allergy. *Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:89–93.
- [78] Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, Soubrane C, Lebel B, Beucher F, et al. Lymphocyte transformation, leucocyte migration, specific IgE, IgM and IgG, before, during and after penicillin treatment without adverse reaction: a follow-up study. *Acta Allergol* 1976;31:1–17.
- [79] Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;15:278–80.
- [80] Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to betalactam antibiotics. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:30–5.
- [81] Parker PJ, Parinello JT, Condemi JJ, Rosenfeld SI. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:213–7.
- [82] Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotic use, cost and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:281–5.
- [83] Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, le Bourgeois M, de Blic J, et al. 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.
- [84] Solensky R, Earl MS, 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.
- [85] 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 Immunol Clin* 2001;41:544–54.
- [86] Ponvert C, Le Bourgeois M, Karila C, de Blic J, Scheinmann P. L'allergie aux bêtalactamines chez l'enfant: diagnostic des réactions d'hypersensibilité non immédiate par les tests cutanés (intradermoréactions et patch-tests) et les tests de réintroduction par voie orale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:379–81.
- [87] Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186–90.
- [88] Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, de Las Heras M, LLuch-Bernal M, Bombin C, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438–43.
- [89] Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Non immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563–7.
- [90] Kearns GL, Wheeler JG, Rieder MJ, Reid J. Serum sickness-like reactions to cefaclor: lack of in vitro cross-reactivity with loracarbef. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:686–93.
- [91] Ponvert C, Scheinmann P. Antibiotic allergy and pseudoallergy in child. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:385–92.
- [92] Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, Sahla A, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Allergy* 2004;59:1130–3.
- [93] Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:275–81.

- [94] Slatore CG, Tilles GA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:477–90.
- [95] Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49–58.
- [96] Paupe J, le Bourgeois M, Bidat E. Médicaments injustement exclus : tests de réintroduction. *Rev Fr Allergol* 1996;36:155–61.
- [97] Demoly P, Benahmed S, Valembois M, Sahla H, Messaad D, Godard P, et al. L'allergie aux macrolides: revue de la littérature. *Presse Med* 2000;29:321–6.
- [98] Buerger S, Scherer K, Hausermann P, Bircher AJ. Immediate hypersensitivity to rifampicin in three patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:20–6.
- [99] Kamada M, Twarog FJ, Leung DYM. A comparison of multiple versus single antibiotic sensitivity in pediatric patients. *Allergy Proc* 1991;12:347–50.
- [100] Khoury L, Warrington R. The multiple drug allergy syndrome: a matched-control retrospective study in patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:462–4.
- [101] Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
- [102] Botey J, Ibero M, Malet A, Marin A, Eserverri JL. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non atopic children. *Ann Allergy* 1984;53:265–7.
- [103] Settupane RA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med* 1983;74:102–9.
- [104] Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:773–98.
- [105] Speer F, Denison TR, Baptist JE. Aspirin allergy. *Ann Allergy* 1981;46:123–6.
- [106] Vieluf D, Vieluf I, Brockow B, Abeck D. Positive intracutaneous and oral provocation tests in a child with an anaphylactoid reaction to paracetamol. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:356 (Abst).
- [107] Daxun Z, Becker WM, Schulz KH, Schlaak M. Sensitivity to aspirin: a new serological diagnostic method. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993;3:72–8.
- [108] Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antépara I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003;58:312–7.
- [109] Zhu DX, Zhao L, Mo L, Li HL. Drug allergy: identification and characterization of IgE reactivities to aspirin and related compounds. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:160–8.
- [110] Boussetta K, Ponvert C, Karila C, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children. *Allergy* 2005;60:1174–7.
- [111] Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr* 2005;147:233–8.
- [112] Cirstea M, Cirje M, Suhaci G. The diagnostic value of intradermal skin tests with penicilloyl-dextran and aspirin-polylysine. *Physiologie* 1986;23:237–43.
- [113] Del Pozzo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy* 2000;55:412–3.
- [114] Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58–72.
- [115] Settupane RA, Stevenson DD. Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26–33.
- [116] Gutgesell C, Fuchs T. Azopropazone in aspirin intolerance. *Allergy* 1999;54:897–8.
- [117] Karakaya G, Kalyoncu AF. Old and forgotten but cheap and safe alternatives for analgesic-intolerant patients: shall the allergists remember that they are still in the market? In: *Proceedings 22nd Congress of the EAACI*; 2003. p. 349–50 (Abst).
- [118] Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non IgE-mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol* 1999;9:657–63.
- [119] Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudoallergy. *Eur J Dermatol* 2003;13:10–5.
- [120] Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Revaccination of 422 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000;83:128–31.
- [121] Ponvert C, Scheinmann P, Karila C, Bakonde VB, le Bourgeois M, de Blic J. L'allergie aux vaccins associés chez l'enfant : une étude de 30 cas fondée sur les tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, sur les dosages des anticorps spécifiques et sur les injections de rappel. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:701–11.
- [122] Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, Aas K. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy* 1980;35:581.
- [123] Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131–4.
- [124] Vourga V, Tapratzi P, Panayatopoulou K. Measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in egg-allergic children. *Allergy* 1997;52:96.
- [125] Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867–72.
- [126] Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and non immediate-type reactions to live measles, mumps, rubella and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;30:1430–5.
- [127] Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058–61.
- [128] Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent-pneumococcal vaccines in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine* 2001;19:4588–91.
- [129] Fauquert JL, Tridon A, Labbé A, Perrier C. Réaction anaphylactoïde post-BCG: le rôle du dextran ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:412–4.
- [130] Ponnighaus JM, Fine PEM, Moreno C. Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet* 1991;337:1039.
- [131] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815–20.
- [132] Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *J Am Med Assoc* 1982;247:40–2.
- [133] Church JA, Richard W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985;75:899–900.
- [134] Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Sensitization to gelatin in children with systemic non immediate-type reactions to varicella vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:341–4.
- [135] Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Allergy* 2001;56:536–9.
- [136] Taniguchi K, Fujisawa T, Ihara T, Kamiya H. Gelatin-induced T-cell activation in children with non anaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1028–32.
- [137] Netterlid E, Bruze M, Hindsén M, Isaksson M, Olin P. Persistent itching nodules after the fourth dose of diphtheria-tetanus toxoid vaccines without evidence of delayed hypersensitivity to aluminium. *Vaccine* 2004;22:3698–706.
- [138] Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpected high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64–9.

- [139] Lewis K, Jordan SC, Cherry JD, Sakai RS. Petechiae and urticaria after DTP vaccination: detection of circulating immune complexes containing vaccine-specific antigens. *J Pediatr* 1986;109:1009–12.
- [140] Aalberse RC, van Ree R, Dannemann A, Wahn U. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:169–71.
- [141] Dannemann A, van Ree R, Kulig M, Bergmann RL, Bauer P, Forster J, et al. Specific IgE and IgG4 immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and non atopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:262–7.
- [142] Skov PS, Pelck I, Ebbesen F, Poulsen LK. Hypersensitivity to the diphtheria component in the Di-Te-Pol vaccine: a type I allergic reaction demonstrated by basophil histamine release. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:156–8.
- [143] Szmunn W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833–41.
- [144] Brightman CA, Scadding GK, Dumbreck LA, Latchman Y, Brostoff J. Yeast-derived hepatitis B vaccine and yeast hypersensitivity. *Lancet* 1989;22:903.
- [145] Bakonde VB, Ponvert C, le Clainche L, Brunet D, Scheinmann P, Paupe J. Les réactions aux vaccins contre l'hépatite B chez l'enfant: résultats d'une étude de quatre cas. *Rev Fr Allergol* 1998;38:315–8.
- [146] Beck S, Williams LW, Shirrell MA, Burks AW. Egg hypersensitivity and measles-mumps-rubella vaccine administration. *Pediatrics* 1991;88:913–7.
- [147] Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878–81.
- [148] Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102:196–9.
- [149] Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:834–40.
- [150] Lavi S, Zimmerman B, Koren G, Gold R. Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *J Am Med Assoc* 1990;263:269–71.
- [151] Kumagai T, Ozaki T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H, et al. Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. *Vaccine* 2000;18:1555–61.
- [152] Hedin H, Richter W, Ring J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran-reactive antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;52:145–59.
- [153] Sjølin-Frederiksen M, Tofte H. Immunisation with aluminium-containing vaccine of a child with itching nodule following previous vaccination. *Vaccine* 2004;23:1–2.
- [154] Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination. *Clin Exp Allergy* 2000;30:288–93.
- [155] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al., and the Working Group for the SFAR. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:91–109.
- [156] Birnbaum J, Porri F, Pradal D, Charpin D, Vervloet D. Allergy during anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 1994;24:916–21.
- [157] Mavale-Manuel S, Paty E, le Bourgeois M, Scheinmann P, de Blic J. Allergie au latex chez les enfants asthmatiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:159–64.
- [158] Dehlink E, Prandstetter C, Eiwegger T, Putschögl B, Urbanek R, Szépfaluzi Z. Increased prevalence of latex sensitization among children with chronic renal failure. *Allergy* 2004;59:734–8.
- [159] Cremer R, Kleine-Dippenbruck H, Hoppe A, Bläker F. Latex allergy in spina bifida patients: prevention by primary prophylaxis. *Allergy* 1998;53:709–11.
- [160] Poley GE, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1054–62.
- [161] Porri F, Pradal M, Lemiere C, Birnbaum J, Mege JL, Lanteaume A, et al. Association between latex and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology* 1997;86:599–602.
- [162] Chabane H, Leynadier F. Mise au point. Allergie au latex: n'oublions pas les allergiques en culottes courtes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:548–51.
- [163] Makinen-Kiljunen S, Sorva R, Juntunen-Backman K. Latex dummies as allergens. *Lancet* 1992;339:1608–9.
- [164] Venuta A, Bertolani P, Pepe P, Francomano M, Piovano P, Ferrari P. Do pacifiers cause latex allergy? *Allergy* 1999;54:1007.
- [165] Calogiuri GF, Muratore L, Nettis E, Ventura MT, Ferrannini A, Tursi A. Anaphylaxis to hydrocortisone hemisuccinate with cross-reactivity to related compounds in a paediatric patient. *Br J Dermatol* 2004;151:707–8.
- [166] Polosa A, Prosperini G, Pintaldi L, Rey JP, Colombrita R. Anaphylaxis after prednisone. *Allergy* 1998;53:330–1.
- [167] Dioun AF, Ewenstein BM, Geha RS, Schneider LC. IgE-mediated allergy and desensitization to Factor IX in hemophilia B. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:113–7.
- [168] Griese M, Dokupil K, Latzin P. Skin prick test reactivity with supplemental enzymes in cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:194–8.
- [169] Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, Romariz J, Praça F. Anaphylaxis to povidone in a child. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:361–2.
- [170] Sakaguchi M, Inouye S. Anaphylaxis to gelatin-containing suppositories. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1033–4.
- [171] Szépfaluzi Z, Nentwich I, Dobner M, Pillwein K, Urbanek R. IgE-mediated reaction to hyaluronidase in paediatric oncological patients. *Eur J Pediatr* 1997;156:199–203.