

ACTUALITÉ EN ALLERGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

ISSN 2563-7746

CAIT

VOLUME 1 | NUMÉRO 2

TROUBLES MASTOCYTAIRES : SURVOL, PERLES CLINIQUES ET APPROCHES

Luis Murguia-Favela, MD

DÉMANGÉ D'EN SAVOIR PLUS : SURMONTER LES OBSTACLES À UNE PRISE EN CHARGE EFFICACE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Miriam Weinstein, MD

TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE ET MODIFICATIONS PENDANT LA COVID-19

Elissa Abrams, MD

HYPERSENSIBILITÉ AUX PIQÛRES D'INSECTES

Nestor Cisneros, MD

ALLERGIE À L'AMOXICILLINE : ANCIENS CONCEPTS, NOUVEAUX CONCEPTS ET CHANGEMENT DE CONCEPTS

Moshe Ben-Shoshan, MD



La revue *Canadian Allergy & Immunology Today* est publiée trois fois par an en anglais et en français.

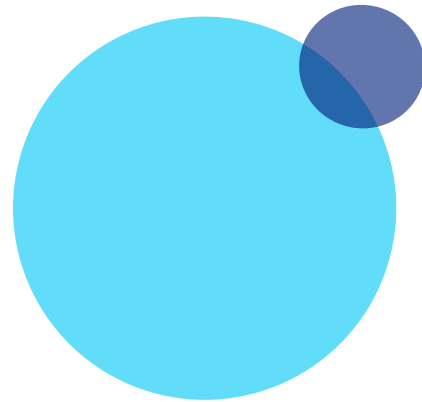
Notre comité de rédaction 2021 se compose de :

VIPUL JAIN, MD

NIKHIL JOSHI, MD

JASON A. OHAYON, M.D., FRCPC

SUSAN WASERMAN, MD



Cette revue donne accès à des crédits de Section 2 (activités d'autoapprentissage) menant au maintien de la certification.

Pour des renseignements sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal, veuillez visiter le site Internet du Collège royal (royalcollege.ca/mdc). Pour un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre des services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre éducateur de la formation professionnelle continue (FPC).

Si vous souhaitez contribuer à un futur numéro de *Canadian Allergy & Immunology Today*, veuillez nous envoyer un courriel à info@catalytichealth.com

COMITÉ DE RÉDACTION



DR JASON A. OHAYON
MD, FRCPC

Consultant en allergologie et en immunologie,
Hamilton, Ontario
Professeur adjoint en clinique, Université McMaster
Directeur de recherche, HamiltonAllergy.ca
Cofondateur d'iCASE Allergy Associates



DR VIPUL JAIN
MB BS, FRCPC

Immunologie clinique et allergie, FRCPC
Médecine interne, FRCPC
Faculté de médecine Michael G. DeGroot de
l'Université McMaster - professeur auxiliaire
Niagara Region Medical - directeur et cofondateur
Allergy Research Canada Inc. - directeur



DR NIKHIL JOSHI
MD, FRCPC

Fondateur de l'application mobile Clinical Trial Hero
Directeur du service d'allergie, d'immunologie et de médecine
interne (Centre Aiim), Calgary, Alberta



DRE SUSAN WASERMAN
MSc MDCM FRCPC

Professeure de médecine
Directrice de la division d'immunologie
clinique et d'allergie de
l'Université McMaster

TABLE DES MATIÈRES

6

TROUBLES MASTOCYTAIRES : PERLES CLINIQUES ET APPROCHES

LUIS MURGUIA-FAVELA, MD

16

DÉMANGÉ D'EN SAVOIR PLUS : SURMONTER LES OBSTACLES À UNE PRISE EN CHARGE EFFICACE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

MIRIAM WEINSTEIN, MD

25

TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE ET MODIFICATIONS PENDANT LA COVID-19

ELISSA ABRAMS, MD

31

HYPERSENSIBILITÉ AUX PIQÛRES D'INSECTES

NESTOR CISNEROS, MD

36

ALLERGIE À L'AMOXICILLINE : ANCIENS CONCEPTS, NOUVEAUX CONCEPTS ET CHANGEMENT DE CONCEPTS

MOSHE BEN-SHOSHAN, MD

MESSAGE DE LA RÉDACTION

Chers membres du secteur canadien de l'allergologie et de l'immunologie,

Presque à mi-parcours de l'année 2021, nous sommes tous toujours affectés par la pandémie de COVID-19. Au nom de notre comité de rédaction, nous espérons que vous et vos familles parvenez à bien gérer la situation en ces temps difficiles.

Nous recevons de nos lecteurs de plus en plus nombreux des commentaires très positifs sur la revue, et nous leur en sommes infiniment reconnaissants. Toutes les idées et suggestions sur de nouveaux sujets et problèmes particulièrement pertinents pour vos pratiques sont toujours les bienvenues.

Nous avons également créé une plate-forme centrale où tous nos articles sont maintenant archivés et accessibles à tous nos abonnés. N'hésitez pas à jeter un coup d'œil sur le site www.canadianallergyandimmunologytoday.ca

Dans ce numéro, nous vous offrons une foule de sujets fascinants qui vont des changements de concepts dans la prise en charge de l'allergie à l'amoxicilline au traitement de l'anaphylaxie pendant la COVID-19 en passant par les réflexions sur la façon de surmonter les obstacles à la prise en charge efficace de la dermatite atopique. Nous avons également deux articles exceptionnels sur l'hypersensibilité aux piqûres d'insectes et un survol des troubles mastocytaires.

Comme toujours, nous espérons que vous trouverez ces articles informatifs et utiles. N'hésitez pas à partager notre lien d'inscription sur Canadianallergyandimmunologytoday.com avec vos pairs afin que, eux aussi, puissent s'abonner pour accéder aux futurs numéros et à tous les articles archivés!

Avec nos meilleures salutations,



Vipul Jain, MD

Nikhil Joshi, MD

Jason Ohayon, MD

Susan Waserman, MD



AU SUJET DE L'AUTEUR

Luis Murguía-Favela, MD, FRCPC

Le Dr Murguía-Favela est immunologiste pédiatrique à l'Hôpital pour enfants de l'Alberta et professeur agrégé de clinique à l'Université de Calgary. Il a obtenu son diplôme en médecine à l'Université nationale autonome du Mexique (Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM) puis a suivi une formation en pédiatrie et en immunologie et allergologie cliniques à l'Université de Toronto. En qualité de chercheur à l'institut de recherche de l'Hôpital pour enfants de l'Alberta, il consacre principalement ses activités à l'immunodéficience primaire et aux troubles de dérèglement immunitaire. Il est cochercheur de centre pour le PIDTC (Consortium pour le traitement des déficits immunitaires primaires), un membre fondateur et actuel président du réseau Clinical Immunology Network-Canada (CINC), un groupe pancanadien d'immunologistes cliniques dont le but est de créer et collaborer à des projets de recherche clinique, de formation et de sensibilisation dans le domaine de l'immunologie.



TROUBLES MASTOCYTAIRES : SURVOL, PERLES CLINIQUES ET APPROCHES

La découverte des mastocytes remonte à près de 145 ans et nous continuons à étudier leur fonction et les conséquences de leur dérèglement. L'objectif du présent article est de fournir une vue d'ensemble de la classification actuelle, mais toujours en évolution, des troubles mastocytaires et de présenter des perles cliniques ainsi que les approches de leur prise en charge aux allergologues/immunologistes (A/I).

LES SENTINELLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les mastocytes, identifiés pour la première fois en 1878 par Paul Ehrlich, ont principalement été considérés comme des effecteurs de la réaction

allergique.¹ Au cours des dernières décennies, la recherche a révélé de nombreux autres processus dans lesquels les mastocytes jouent un rôle essentiel. Ils sont notamment des cellules sentinelles du système immunitaire et interviennent dans le maintien ainsi que le rétablissement de l'homéostasie.²

Les mastocytes se retrouvent surtout à l'interface hôte-environnement extérieure, mais pas dans la circulation sanguine, et, contrairement aux autres cellules hématopoïétiques, leur maturation ne s'effectue pas dans la moelle osseuse, mais plutôt dans les tissus. Ils sont ainsi largement répartis dans la peau, la conjonctive, la muqueuse respiratoire, le tractus gastro-

intestinal, le tractus génito-urinaire, le myocarde, le tissu conjonctif entourant les vaisseaux sanguins, le système lymphatique, les nerfs, les cellules des muscles lisses, les glandes muqueuses et les follicules pileux.³ Il convient de noter qu'ils sont également présents dans le cerveau (plexus choroïde, thalamus, hypothalamus, noyaux gris centraux, système vasculaire des méninges) où ils semblent servir de capteurs de stress environnemental et psychologique, et déclencher une réponse immunitaire au niveau des sites lésionnels.⁴

En tant que cellules du système immunitaire inné, les mastocytes peuvent rapidement détecter des micro-organismes, antigènes et toxines (venins) envahisseurs; recruter les éosinophiles, les neutrophiles et autres cellules aux sites inflammatoires; amplifier l'activation du complément; phagocyter les bactéries ou les immobiliser en éjectant des pièges d'ADN dans le milieu extracellulaire (« mast cell extracellular traps » ou MCET).^{2, 5, 6} En ce qui concerne le système immunitaire adaptatif, les mastocytes agissent comme des cellules présentatrices d'antigène, contribuent à la défense contre les infections parasitaires et mènent à l'activation des réponses Th2. Ils ont également une fonction immunomodulatrice en limitant la durée et l'intensité des réponses immunitaires, et en contribuant à la réparation

tissulaire et à l'angiogenèse.¹ Leur rôle dans les réactions allergiques/anaphylactiques médiées par l'IgE est le plus largement connu et étudié.⁷

La connaissance des médiateurs des mastocytes (près de 100 médiateurs biologiquement actifs ont été décrits jusqu'à présent⁸) et de leurs cibles et effets physiologiques est essentielle pour la compréhension de la symptomatologie variée des troubles mastocytaires. Pour les besoins de cet article, le **Tableau 1** présente une vue d'ensemble non exhaustive des médiateurs les plus pertinents, de leurs effets physiologiques, des signes et symptômes associés, et des traitements actuellement utilisés pour les cibler.^{1, 6, 9, 10, 11, 12}

Les mastocytes sont stimulés par de nombreux facteurs déclenchants tels que : allergènes, conditions physiques (froid, chaleur, pression, vibration), micro-organismes, aliments, médicaments, métaux lourds, neuropeptides, anticorps et cytokines. L'activité physique et le stress psychologique sont également des facteurs déclenchants bien connus, jouant souvent un rôle de co-facteurs dans l'augmentation de la libération d'histamine. Certains de ces facteurs déclenchants provoquent une dégranulation, mais contrairement à la notion classique, d'autres ne la provoquent pas et entraînent plutôt une libération sélective des médiateurs.⁹

TROUBLES MASTOCYTAIRES

La classification des troubles mastocytaires porte généralement à confusion et continue à évoluer au fur et à mesure que la compréhension de ces affections s'approfondit.

La Figure 1 présente la classification actuellement proposée pour les troubles mastocytaires de nature primaire, secondaire et idiopathique. Les troubles primaires résultent d'une prolifération clonale anormale des mastocytes, les troubles secondaires correspondent à une prolifération des mastocytes et/ou une libération des médiateurs en réaction à une pathologie, et les troubles idiopathiques ou troubles associés à la libération des médiateurs des mastocytes (TMMC) sont ceux pour lesquels aucune cause de prolifération n'a été identifiée et cependant la libération des médiateurs due à un facteur déclenchant inconnu mène à des symptômes cliniques^{9, 13, 14}

TROUBLES MASTOCYTAIRES PRIMAIRES

Aussi appelés simplement « mastocytose », ces troubles sont caractérisés par la prolifération clonale et l'activation des mastocytes, principalement dans la peau (cutanée) ou la moelle osseuse et d'autres tissus (systémique), surtout causée par des mutations dites mutations « gain de fonction » du gène *KIT*.

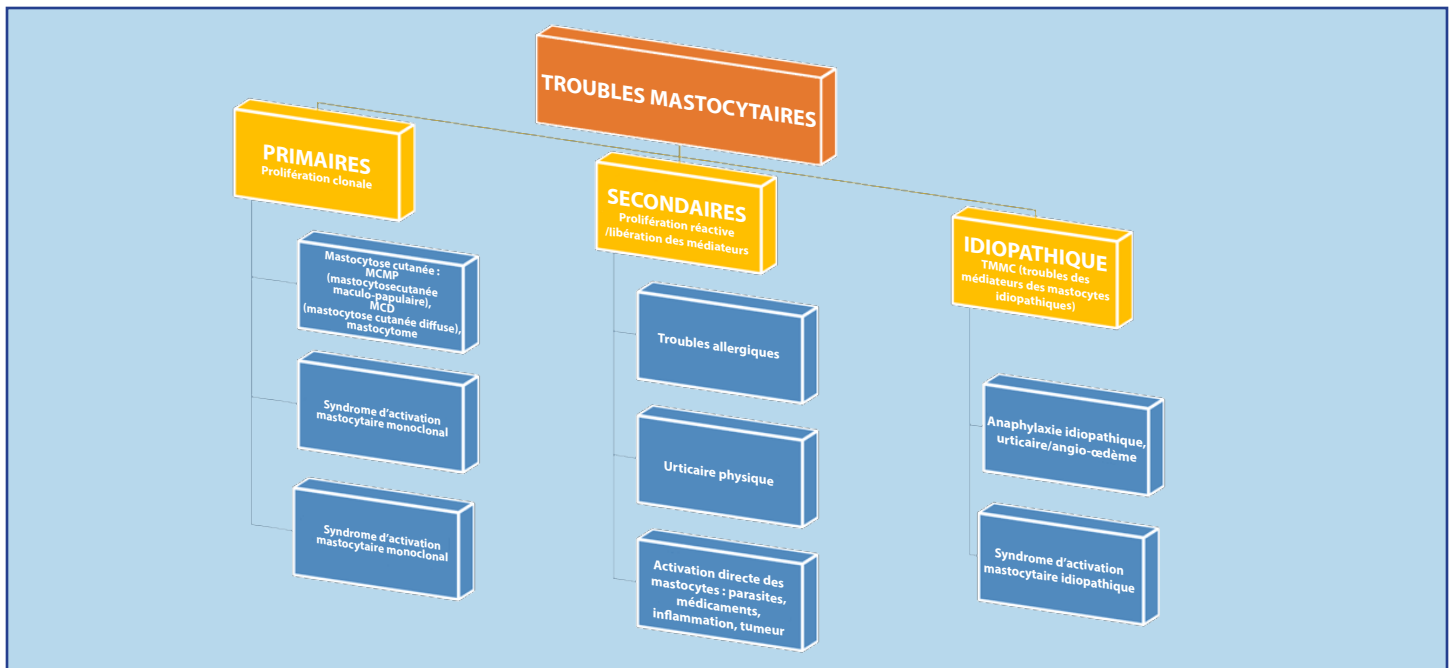


Figure 1. Classification des troubles mastocytaires; (adapté de Theoharides TC et al. 2019⁹, Valent P et al. 2012¹³, et Valent P et al. 2013¹⁴)
Abréviations. MCMP : mastocytose cutanée maculopapulaire, MCD : mastocytose cutanée diffuse, TMMC : troubles associés à la libération des médiateurs des mastocytes.

Mastocytose cutanée (MC)

La MC est la prolifération clonale anormale des mastocytes dans la peau et elle observée le plus généralement chez l'enfant; toutefois, il n'est pas rare que des patients adultes atteints de mastocytose systémique (MS) aient des manifestations cutanées de la maladie. Celle-ci se présente sous 3 formes : 1) mastocytose cutanée maculopapuleuse (MCMP) ou urticaire pigmentaire (UP), présentée à la **Figure 2**, avec deux variantes (monomorphe et polymorphe), 2) mastocytose cutanée diffuse (MCD), et 3) mastocytome cutané. Les lésions peuvent être très hétérogènes (maculaires, nodulaires, plaques et parfois formation de cloques) et elles diffèrent également entre enfants (polymorphes) et adultes (monomorphes).¹⁵ Le mastocytome est souvent décrit comme une « peau d'orange » ou une peau dont l'aspect a celui de la « pelure d'orange ».

Le diagnostic de la MC est principalement clinique, mais il peut être utile d'obtenir la confirmation histologique d'une infiltration des mastocytes et, chez 35 % (enfants) à 80 % (adultes) des patients, on décèle une mutation activatrice de *KIT* (D816V chez l'adulte et d'autres chez l'enfant).^{15, 16} Un outil diagnostique clinique très spécifique est le signe de Darier (**Figure 3**), qui se manifeste sous forme de papules et l'apparition d'un érythème après friction de la lésion cutanée.¹⁷

Même lorsque l'accumulation anormale des mastocytes est limitée à la peau, une MCD et une MCMP peuvent être associées à des symptômes systémiques dus à la libération de médiateurs des mastocytes dans la circulation sanguine (voir **Encadré 1**). Il est très important de ne pas les confondre avec une MS, qui est extrêmement rare dans la

population pédiatrique (seulement deux cas rapportés dans la littérature).¹⁸

Chez les enfants, la MC disparaît le plus souvent spontanément à la puberté et, contrairement aux adultes, moins de 10 % des patients pédiatriques présentent une anaphylaxie. Par conséquent, la prescription d'un auto-injecteur d'épinéphrine chez l'enfant est laissée à la discrétion de chaque clinicien plutôt que d'être exigée.^{15, 16, 18} (voir **Encadré 2**)

Mastocytose systémique (MS)

La MS est caractérisée par la prolifération oligoclonale et néoplasique extracutanée des mastocytes.¹⁹ Le diagnostic de MS est posé en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur ou de trois critères mineurs, selon la classification des néoplasmes et leucémies aiguës myéloïdes établie par l'Organisation mondiale de la santé. Le critère majeur est la

présence d'infiltrats denses et multifocaux de mastocytes (≥ 15 cellules en agrégats) dans la moelle osseuse et/ou d'autres organes. Les critères mineurs sont : 1) présence dans une biopsie de moelle osseuse et/ou d'autres organes d'un taux $> 25\%$ de mastocytes fusiformes ou ayant une autre morphologie atypique; ou présence d'un taux $> 25\%$ de mastocytes immatures ou atypiques dans une ponction-biopsie de moelle osseuse, 2) présence d'une mutation D816Vg du gène *KIT* dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres organes extracutanés, 3) expression de CD2 et/ou CD25 dans les mastocytes de la moelle osseuse, du sang ou d'autres organes extracutanés, et 4) taux persistant de tryptase totale sérique > 20 ng/mL.²⁰

La classification et la stratification du risque de MS reposent sur la corrélation entre les évaluations cliniques et de laboratoire. Cette classification comporte la mastocytose systémique indolente (MSI), la mastocytose systémique type

smouldering (MSS), la mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne (MS-AHM), la mastocytose systémique agressive (MSA), la leucémie à mastocytes (LMC) et le sarcome mastocytaire (SM).^{19, 20} Les informations détaillées sur chacune des mastocytoses dépassent la portée du présent article.

La prise en charge de la MS est très individualisée et implique l'utilisation d'inhibiteurs de kinase (imatinib pour la MS sans mutation D816V; midostaurine et avapritinib en présence de la mutation) et traitement symptomatique en présence de libération des médiateurs des mastocytes causée par d'autres facteurs.¹⁹ (voir **Encadré 1, Encadré 2, et Tableau 1**)

Une collaboration avec des hématologues spécialisés dans les troubles mastocytaires est essentielle pour examiner et traiter correctement les patients atteints de MS. En cas de mastocytose systémique, tous les centres de soins tertiaires

pour adultes dotés d'un service d'hématologie peuvent généralement recevoir ces patients. En cas de mastocytose cutanée, il existe une importante variabilité quant au diagnostic et au traitement de ces patients. Certains sont exclusivement examinés par des dermatologues, d'autres par des allergologues de services de proximité, et d'autres encore (le plus souvent atteints de mastocytose cutanée diffuse) sont examinés par des immunologistes dans les centres de soins tertiaires.

Syndrome d'activation mastocytaire monoclonal (SAMA clonal)

Le SAMA clonal est caractérisé par des épisodes intermittents de libération des médiateurs des mastocytes sans identification d'un facteur déclenchant. Les patients présentant un SAMA clonal sont généralement identifiés en raison de réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères ou d'épisodes inexplicables d'anaphylaxie.^{18, 21} Les patients,



Figure 2. Urticaire pigmentaire chez un patient pédiatrique; photo fournie par aboutkidshealth.ca



Figure 3. Signe de Darier positif; photo fournie par aboutkidshealth.ca

- **Peau:** prurit, urticaire, angio-œdème, bouffées vasomotrices, dermatographisme
- **Cardiovasculaire:** hypotension, tachycardie, syncope
- **Respiratoire:** toux, respiration sifflante, stridor, enrouement, congestion nasale, rhinorrhée
- **Gastro-intestinal:** nausées/vomissements, douleur/crampes abdominales, ballonnement, diarrhée
- **Musculosquelettique:** douleur osseuse/musculaire, ostéoporose/ostéopénie
- **Neurologique:** mal de tête, troubles de la mémoire et difficultés de concentration (« obnubilation de la conscience »), irritabilité
- **Systémique:** fatigue, malaise

Encadré 1. Symptômes systémiques associés à une libération des médiateurs des mastocytes

surtout adultes, ne présentent ni lésion cutanée ni agrégats de mastocytes dans la moelle osseuse, et manifestent les signes et symptômes cliniques d'une libération des médiateurs des mastocytes.²² (voir **Encadré 1**)

Pour être considéré comme SAMA clonal, la mutation D816V du gène *KIT* et l'expression anormale de CD25 et CD2 doivent être présentes dans quelques mastocytes clonaux de la moelle osseuse.^{21, 22}

Si ces critères sont absents, un syndrome d'activation mastocytaire idiopathique (SAMA idiopathique) peut alors être envisagé. Chez les patients atteints de SAMA clonal, le taux initial de tryptase sérique est généralement faible mais une élévation peut survenir durant les exacerbations aiguës, de 30 minutes à 2 heures après l'apparition des symptômes. Afin d'établir l'importance clinique et d'appuyer le diagnostic de SAMA clonal, **l'élévation du taux de tryptase devrait être**

≥ à 1,2 fois le taux initial plus 2 ng/ml.²² La commande d'un test c-kit D816V peut être effectuée par l'une ou l'autre des deux méthodes suivantes :

1. Dans une ponction-biopsie de moelle osseuse en cas de mastocytose systémique : le service d'hématologie demande directement le test au service d'hétopathologie qui évalue l'échantillon.
2. Dans le sang périphérique pour tous les troubles mastocytaires si cela est

- **Antihistaminiques H1 de seconde génération sans effets sédatifs :** cétirizine, rupatadine, bilastine, fexofénadine, desloratadine
- **Antihistaminiques H1 inhibiteurs du facteur d'activation plaquettaire (PAF) et de l'accumulation des éosinophiles :** rupatadine, kétotifène
- **Antihistaminique H1 inhibiteur de la sérotonine :** cyproheptadine
- **Antihistaminique H1 antidépresseur tricyclique :** doxépine
- **Antihistaminique H2 :** famotidine, cimétidine, ranitidine
- **Stabilisateurs des mastocytes:** kétotifène, cromolyne sodique (cromoglycate de sodium), rupatadine, flavonoïdes (quercétine, lutéoline)
- **Antagoniste des leucotriènes :** montélukast
- **Antispasmodiques (vessie hyperactive) :** oxybutynine, fésotérodine

Encadré 2. Traitement symptomatique de la libération des médiateurs des mastocytes

MÉDIATEUR DES MASTOCYTES	EFFET PHYSIOLOGIQUE	SIGNES/SYMPTÔMES	TRAITEMENT
Histamine	Récepteurs H1 Vaisseaux sanguins et nerfs sensitifs de : • Peau : augmentation de la perméabilité vasculaire • Muscle lisse bronchique, intestinal et cardiaque : contraction Cerveau : cortex cérébral et structures infralimbiques dans les régions concernées avec régulation neuro-endocrinienne, de l'humeur et de l'appétit.	• Urticaire, bouffées vasomotrices, prurit • Toux, respiration sifflante • Diarrhée • Accélération du rythme cardiaque et du débit cardiaque • Maux de tête, troubles de la mémoire et de la concentration (« obnubilation de la conscience »), fatigue, malaise, perte de poids	• Antihistaminiques H1 de seconde génération sans effets sédatifs : cétirizine, bilastine, fexofénadine, loratadine, desloratadine • Antihistaminique H1 inhibiteur du facteur d'activation plaquettaire : rupatadine • Antihistaminique H1 stabilisateur des mastocytes : kétotifène • Antihistaminique H1 antidépresseur tricyclique : doxépine
	Récepteurs H2 • Muqueuse gastrique : augmentation de la sécrétion acide • Glandes muqueuses des voies aériennes : production accrue • Cerveau : noyaux gris centraux, hippocampe, amygdale • Chondrocytes	• Gastrite, ulcères gastriques ou duodénaux, douleur abdominale • Congestion • Potentialisation de l'excitation des synapses	Pour les effets gastriques* : famotidine, cimétidine, ranitidine
	Récepteurs H3 • Cerveau (cortex, thalamus, noyaux gris centraux, hypothalamus) : régulation de la libération sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique et dopaminergique • Nerfs présynaptiques du système sympathique adrénergique périphérique : suppression de la libération de la norépinéphrine	• Troubles du sommeil • « obnubilation de la conscience » : troubles de la mémoire, de la concentration et de l'attention • Fatigue/léthargie • Troubles du sommeil	Aucun disponible pour cet usage clinique* (le pitolisant est le premier antihistaminique H3 disponible, mais n'est autorisé que pour le traitement de la narcolepsie chez les adultes aux États-Unis)
	Récepteurs H4 • Éosinophiles, mastocytes, basophiles, neutrophiles et cellules dendritiques : chimiotactisme puissant et libération de cytokines	• Réponses inflammatoires	Aucun disponible pour l'usage clinique

MÉDIATEUR DES MASTOCYTES	EFFET PHYSIOLOGIQUE	SIGNES/SYMPTÔMES	TRAITEMENT
Tryptase	• Contraction du muscle lisse bronchique • Prolifération des fibroblastes et dégradation du collagène • Chimiotactisme des éosinophiles • Anticoagulation	• Toux, respiration sifflante • Fibrose et remodelage tissulaire • Ostéopénie/ostéoporose • Hémorragie	Aucun disponible pour l'usage clinique*
Sérotonine	• Tractus gastro-intestinal : régulation de la motricité intestinale • SNC : régulation de l'humeur, de l'appétit et du sommeil	• Diarrhée • Bouffées vasomotrices • Troubles du sommeil et de l'appétit	Cyproheptadine
Prostaglandines (D2 et E2)	• Vasodilatation et augmentation de la vasoperméabilité • Bronchoconstriction du muscle lisse (voies aériennes) • Activation des cellules nerveuses	• Angio-œdème, bouffées vasomotrices • Toux, respiration sifflante, sécrétion de mucus • Favorise le sommeil	Aucun disponible pour cet usage clinique. Les AINS sont des facteurs déclenchants bien connus de libération des médiateurs et doivent être évités, si possible.
Leucotriènes (B4 and C4)	• Augmentation de la perméabilité microvasculaire • Constriction du muscle lisse	• Angio-œdème, bouffées vasomotrices • Réactions érythémato-papuleuses prolongées • Bronchoconstriction	Montélukast
Facteur d'activation plaquettaire (PAF)	• Vasoperméabilité • Bronchoconstriction • Fixation et transmigration des neutrophiles	• Prurit • Urticaire • Bronchoconstriction	Rupatadine kétotifène
Héparine	• Anticoagulation • Autres effets mal définis	• Hémorragie (rapporté dans les cas graves de MS)	Protamine
Cytokines Th1 (IL-6, TNFα) et Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-31), chimiokines	• Cibles et fonctions cellulaires multiples	• Inflammation allergique et non allergique • IL-31 : particulièrement pruritogène	Les traitements anti-cytokines spécifiques n'ont que rarement été utilisés dans les troubles mastocytaires.

Tableau 1. Médiateurs des mastocytes, effets physiologiques, signes et symptômes, et traitement ciblé.^{1, 6, 9, 10, 11, 12}

Abréviations. PAF : facteur d'activation plaquettaire, SNC : système nerveux central, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, MS: mastocytose systémique.

* Les agents complémentaires comprennent : stabilisateurs des mastocyte prévenant la libération de la plupart des médiateurs; préparations topiques à base de cromolyne sodique pour les manifestations cutanées; cromolyne sodique orale pour les symptômes gastro-intestinaux; flavonoïdes pour les symptômes gastro-intestinaux et du SNC; compléments nutritionnels à base de calcium et de vitamine D pour l'ostéopénie/l'ostéoporose; antispasmodiques pour la vessie hyperactive.

indiqué : le test est demandé, après approbation préalable du centre de ressources génétiques local, à l'une quelconque des entreprises de test génétique sous forme d'un simple test génétique.

TROUBLES MASTOCYTAIRES SECONDAIRES (RÉACTIFS)

Dans ces troubles, des stimuli externes entraînent une prolifération polyclonale réactive, une hyperplasie et/ou une libération des médiateurs des mastocytes. Ces troubles mastocytaires secondaires sont notamment les réactions d'hypersensibilité classiques à médiation IgE en réponse à des allergènes (aliments, médicaments, venins d'insectes et autres facteurs environnementaux); les urticaires physiques (chaleur, froid, vibration, stress); et l'activation directe des mastocytes due aux infections (parasites, tuberculose, syphilis), médicaments (vancomycine, opioïdes, AINS, myorelaxants, produits de contraste), inflammation (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde), et tumeurs (mélanome, tumeurs gastro-intestinales).^{1, 16}

TROUBLES DES MÉDIATEURS DES MASTOCYTES IDIOPATHIQUES (TMMC)

Dans ces troubles, la cause de l'activation anormale des mastocytes est inconnue. Dans une large mesure, on pense que la libération des médiateurs survient sans prolifération ou même sans dégranulation des mastocytes. Une façon de

décrire l'état des mastocytes est de considérer ces cellules comme « instables » et sujettes à une stimulation aberrante.⁹ L'anaphylaxie idiopathique (non expliquée par un SAMA clonal), l'urticaire/ l'angio-œdème idiopathique, et le SAMA idiopathique font partie de ce groupe (voir la section suivante).

Syndrome d'activation mastocytaire idiopathique (SAMA idiopathique)

Les critères diagnostiques du SAMA idiopathique (les trois sont obligatoires) sont : 1) signes et symptômes épisodiques et objectifs d'une activation des mastocytes dans au moins deux systèmes d'organes. Les cliniciens devraient noter que les symptômes subjectifs (par exemple, fatigue, obnubilation de la conscience) en l'absence des signes et symptômes dans deux autres systèmes d'organes **n'interviennent pas**, 2) preuve de libération systémique des médiateurs des mastocytes correspondant temporairement à la présence de symptômes, et 3) réponse clinique aux médicaments inhibiteurs des médiateurs des mastocytes.¹⁴

D'autres troubles qui peuvent souvent être signalés par les patients atteints de SAMA idiopathique sont par exemple : syndrome de tachycardie orthostatique posturale et dystonie neurovégétative²³, syndrome d'Ehlers-Danlos de type hypermobile et autres pathologies liées à une hypermobilité^{23, 24}, psoriasis²⁵, fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique²³, cystite

interstitielle/ vessie hyperactive²⁶, syndrome du côlon irritable²⁷, trouble de stress post-traumatique, et troubles neuropsychiatriques^{4, 28}, pour ne citer que les plus importants. Davantage d'études sont nécessaires pour clarifier ces associations et le rôle spécifique des mastocytes. Étant donné le type de symptômes et, très souvent, le manque de preuve objective d'une libération systémique des médiateurs des mastocytes, le diagnostic de SAMA idiopathique est susceptible d'être mal posé par les parents/ patients (auto-diagnostic en ligne et autres raisons), les médecins (en présence de diagnostics compliqués et souvent de patients/ familles difficiles), et de façon plus inquiétante par des personnes qui ne sont pas médecins et tirent profit du parcours souvent très long que beaucoup de ces patients endurent et qui affecte lourdement leur qualité de vie.²⁹

Perles cliniques et approches

- La connaissance des effets des médiateurs des mastocytes est essentielle à la compréhension de la présentation clinique des patients atteints de troubles mastocytaires et à la personnalisation de leur traitement.
- La classification, la nomenclature et les critères diagnostiques des troubles mastocytaires portent à confusion. Il est important que les allergologues/immunologistes (A/I) restent au fait de ce sujet.
- La distinction entre la MS et la MC grâce aux symptômes systémiques est très importante et souvent à l'origine de l'orientation d'un patient vers un A/I.
- Les patients atteints de MC, particulièrement de MCD, peuvent parfois présenter des taux initiaux de tryptase > 20 ng/mL. En ce qui concerne les enfants, et en l'absence de cytopénie et/ou d'autres pathologies infiltrantes telles qu'une lymphadénopathie, une hépatomégalie, ou une fonction hépatique anormale, il n'est **pas nécessaire** de les orienter vers un service d'hématologie pour une ponction médullaire/biopsie. Un suivi de ces taux au fil des ans et un traitement symptomatique adéquat mènent généralement à une normalisation.
- La MS est extrêmement rare chez l'enfant. Comme indiqué ci-dessus, les mêmes règles devraient s'appliquer quant à l'orientation vers un service d'hématologie.
- Le SAMA clonal et le SAMA idiopathique sont des diagnostics d'exclusion qui ne sont posés qu'après avoir écarté d'autres diagnostics graves, notamment MS, tumeur carcinoïde, phéochromocytome, vipome, gastrinome et carcinome médullaire de la thyroïde, le cas échéant.
- La façon la plus objective, quoique difficile, pour évaluer les troubles mastocytaires est la mesure correcte des médiateurs dans le sang et l'urine.
- Actuellement, il n'existe aucun médicament qui cible uniquement et sélectivement les mastocytes.
- Il est important, tant pour le patient que le médecin traitant, d'accepter qu'une limitation des facteurs déclenchants et le ciblage des symptômes spécifiques de libération des médiateurs présentés par le patient sont actuellement les meilleures approches thérapeutiques dont on dispose.
- Le traitement recommandé est une approche associant au moins un ou des anti-histaminiques H1 + H2 + un ou des stabilisateurs de mastocytes, outre l'utilisation d'autres agents selon les symptômes spécifiques. Les doses doivent être maximisées selon l'indication/la tolérance afin d'obtenir un contrôle total des symptômes puis de diminuer progressivement la posologie à des doses plus faibles aptes à maintenir le contrôle des symptômes.
- Il est nécessaire d'utiliser des traitements plus ciblés (par exemple anti-histaminiques H3 et H4, inhibiteurs de la tryptase, inhibiteurs de prostaglandines autres que les AINS, inhibiteurs de l'IL-31, et stabilisateurs des mastocytes plus efficaces.
- Des précautions prophylactiques peuvent se justifier chez certains patients avant et pendant les actes chirurgicaux.
- Les soins idéaux des patients atteints de troubles mastocytaires, ou présentant une suspicion de troubles mastocytaires, peuvent faire appel à la participation des A/I, dermatologues, hématologues ainsi que des services de psychologie clinique et sociaux.
- Lors de l'évaluation de troubles mastocytaires, particulièrement du SAMA clonal et du SAMA idiopathique, il convient de rechercher la présence d'autres troubles de santé mentale, concomitants ou non.

Références

1. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014 Oct;62(10):698-738.
2. Varricchi G, de Paulis A, Marone G, Galli SJ. Future needs in mast cell biology. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:4397.
3. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CMM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu. Rev. Immunol*. 2005;23:749-86.
4. Hendriksen E, van Bergeijk D, Oosting RS, Redegeld FA. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017;79:119-133.
5. Gilfillan AM, Austin SJ, Metcalfe DD. Mast cell biology: introduction and overview. *Adv Exp Med Biol*. 2011;716:2-12.
6. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):163-72.
7. Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. *Curr Opin Immunol*. 2003 Dec;15(6):639-46.
8. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev*. 2018 March;282(1):121-150.
9. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev of Clin Immunol* 2019;15(6):639-656.
10. Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WLS, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XC VIII. Histamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2015 Jul;67:601-655.
11. Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:158-168.
12. Gülen T, Akin C. Pharmacotherapy of mast cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17:295-303
13. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escribano L, Hartmann K, Lieberman P, Nedoszytko B, Orfao A, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Triggiani M, Valenta R, Horny HP, Metcalfe DD. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-225.
14. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy* 2013; 68:417.
15. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Nedoszytko B, Castells M, Oude Elberink JNG, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Nedoszytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Hagglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny HP, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C, Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
16. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, Arkwright PD. Mast cell disorders: from infancy to maturity. *Allergy*. 2019;74:53-63.
17. Galen BT, Rose MG. Darier's sign in mastocytosis. *Blood* 2014;123:1127.
18. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:80.
19. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94:363-377.
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
21. Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin Ther*. 2013;35(5):548-562
22. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140:349-355.
23. Kohn A, Chang C. The relationship between hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:273-297.
24. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175C:226-236.
25. Conti P, Gallenga CE, Ronconi G, Caraffa A, Kritas SK. Activation of mast cells mediates inflammatory response in psoriasis: potential new therapeutic approach with IL-37. *Dermatologic Therapy*. 2019;32:e12943.
26. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology*. 2001;57:47-55.
27. Hsieh FH. Gastrointestinal involvement in mast cell activation syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Aug;38(3):429-441.
28. Afrin LB, Pöhlau D, Raithel M, Haenisch B, Dumoulin FL, Homann J, Mauer UM, Harzer S, Molderings GJ. Mast cell activation disease: an underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav. Immun*. 2015;50:314-321.
29. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, Lee P, Castells MC. Patient perceptions in mast cell disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Aug;38(3):505-525.

AU SUJET DE L'AUTEUR

Miriam Weinstein, MD

La Dre Weinstein est une dermatologue pédiatrique qui exerce en milieu universitaire et au niveau communautaire à Toronto et Kingston, en Ontario. Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'Université Queen's puis une double certification du Conseil en pédiatrie et dermatologie à l'Université de Toronto. Bien que la docteure Weinstein s'intéresse à de nombreux sujets cliniques et académiques, sa passion particulière est d'aider les patients et leur famille à gérer la dermatite atopique et améliorer leur qualité de vie.



DÉMANGÉ D'EN SAVOIR PLUS : SURMONTER LES OBSTACLES À UNE PRISE EN CHARGE EFFICACE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Cas A.R.

Vous recevez une petite fille de 5 ans accompagnée de sa maman. Elle vous a été adressée pour un eczéma difficile à contrôler. La maman explique que c'est ainsi depuis « toujours ». Elle hydrate régulièrement la peau de sa fille, mais ne pense pas que cela fasse une grande différence. Selon elle, les stéroïdes topiques qu'on lui a remis fonctionnent « pas trop mal » mais n'ont jamais véritablement fait disparaître l'eczéma. Elle est assez réticente à les utiliser, car de nombreuses personnes lui ont dit qu'elle devrait les éviter s'ils n'étaient pas nécessaires. Elle les applique lorsque l'eczéma est réellement grave. Parfois l'eczéma est « correct », les réveils nocturnes de sa fille se limitent à quelques fois par semaine, mais lorsque les poussées sont vraiment fortes, les démangeaisons peuvent la réveiller deux fois par nuit. La maman et le papa travaillent sur des quarts et leurs horaires changent souvent. La maman a l'impression d'être constamment « à la poursuite » de l'eczéma. Ce qu'elle attend de votre consultation est une façon de se débarrasser de l'eczéma « une bonne fois pour toutes ». Lors de l'examen, vous remarquez que la petite fille souffre d'un eczéma modéré sur 70 % de son corps, mais son visage en est exempt; la petite fille est nerveuse et agitée.

CONTEXTE

Les patients souffrant de dermatite atopique (« eczéma ») sont fréquemment adressés à des spécialistes pour des conseils sur la prise en charge de la maladie. Diverses lignes directrices et recommandations publiées sur la prise en charge de l'eczéma poursuivent généralement le même objectif, celui d'aider les praticiens (professionnels de la santé) à proposer à leurs patients des stratégies permettant de contrôler leur eczéma, notamment 1) en favorisant sa réduction, 2) un émollient, 3) des médicaments anti-inflammatoires topiques, 4) des traitements en cas de complications et 5) des traitements d'appoint.¹

Bien que l'apparition de traitements systémiques susceptibles de changer la prise en charge de l'eczéma dans le futur soit encourageante, les agents topiques demeurent actuellement le fondement du traitement pour un bon nombre de patients.

Chez de nombreux patients, le contrôle est encore **sous-optimal** -- non pas faute de bonnes stratégies — mais plutôt en raison d'obstacles à la mise en œuvre efficace de ces stratégies. Le présent article devrait permettre d'identifier

et de surmonter certains des obstacles courants qui sont susceptibles de nuire à l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

OBSTACLES À UNE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE EFFICACE

Le **Tableau 1** présente une liste de questions destinées à identifier les obstacles au contrôle optimal de l'eczéma.

1. LE PATIENT COMPREND-IL LE PLAN DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE?

De plus en plus, on admet que la sensibilisation à l'eczéma et au traitement améliore fortement l'efficacité de la prise en charge de la maladie. La littérature sur l'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans le cas de l'eczéma s'est considérablement développée au cours de la dernière décennie.² Cependant, il existe de nombreux obstacles potentiels qui pourraient empêcher les patients d'améliorer leur littératie en matière de santé au sujet de l'eczéma.

Confusion des patients lorsque de nouvelles informations sont ajoutées.

Les patients sont souvent confrontés à une désinformation, des informations contradictoires,

des lacunes dans les informations, ainsi qu'à une quantité excessive d'informations susceptible d'être écrasante. Cette situation peut porter à confusion si le clinicien ne la prend pas en main en guidant mieux les patients vers des sources de renseignements fiables pour éviter ce problème.

Besoins particuliers d'apprentissage

Les patients diffèrent du point de vue de la quantité et du type d'informations dont ils ont besoin pour mettre en place des stratégies efficaces de prise en charge. De plus, les patients ont des styles d'apprentissage différents, par exemple, ils peuvent être des apprenants auditifs ou des apprenants visuels. Les différences dans les aptitudes cognitives, la mémoire et le traitement des informations auront également une répercussion sur l'acquisition et la compréhension des informations en question. Ces besoins individuels excluent une approche « universelle » pour éduquer les patients.

Variations culturelles et linguistiques

La communication non verbale peut avoir différentes significations sur le plan culturel et se répercuter sur la

1. Le patient (ou son parent) comprend-il le plan de prise en charge thérapeutique?
2. Le patient (ou son parent) accepte-t-il le plan de prise en charge thérapeutique?
3. Le patient (ou son parent) est-il capable de mettre en œuvre le plan de prise en charge thérapeutique?

Tableau 1. Liste de questions destinées à identifier les obstacles au contrôle optimal de l'eczéma; avec l'autorisation de Miriam Weinstein, MD.

compréhension. Le langage parlé peut être empreint de nuances, d'idiomes et de jargon, et il peut donc être déconcertant. L'accès aux logiciels de traduction en ligne, tels que Google Translate, dont on dispose aujourd'hui peut être utile dans les situations où l'anglais n'est pas la langue maternelle des patients et de leurs aidants.

Répercussions situationnelles

Les patients peuvent être sujets à la fatigue, la distraction et des difficultés de concentration susceptibles d'influer sur la manière dont ils reçoivent les informations.

2. LE PATIENT ACCEPTE-T-IL LE PLAN?

Même lorsque les informations sont bien comprises, il peut exister des obstacles potentiels significatifs à l'acceptation du patient à l'égard du plan proposé.

La confiance n'est pas encore établie

Les patients apportent les informations reçues de leurs propres sources de confiance et des relations qu'ils ont établies. Le spécialiste pourrait devoir gagner la confiance du patient avant que ses conseils ne soient acceptés. Ceci s'avère difficile dans le cadre d'une consultation limitée par le temps. Certaines sources d'information importantes pour les patients peuvent être des médecins généralistes, des pharmaciens et d'autres spécialistes. De nombreux patients recherchent des conseils et des traitements

auprès d'autres praticiens des soins de santé et ont différentes convictions sur la santé et les pratiques de soins. La famille, les amis, les collègues et les pairs sont des sources d'informations habituelles, dont les avis sont parfois donnés spontanément. Diverses sources médiatiques et Internet sont également des sources d'informations médicales courantes.³ Étant donné le manque de précision, d'utilité, et de pertinence d'un bon nombre des informations accessibles sur Internet, de nombreux consommateurs sont incapables de faire une distinction convenable entre les informations de santé valables et non valables trouvées en ligne.

Stéroïdophobie

La crainte des corticostéroïdes topiques est extrêmement répandue parmi les patients, les familles et même les praticiens de soins de santé. Il a été démontré que la crainte des effets indésirables des stéroïdes a des répercussions **négatives** sur l'adhésion thérapeutique et, donc, les résultats.⁴

Pleins feux sur les allergies alimentaires

Souvent considérées comme la cause de la maladie elle-même ou la cause des poussées d'eczéma, les allergies alimentaires sont davantage une co-morbidité qu'une cause provoquant directement une poussée. Beaucoup de gens voient certains aliments comme une source de problèmes de santé, et l'abstention de ces aliments comme une remède aux problèmes de santé, et

leurs convictions sont largement soutenues par les médias. Ce peut être déroutant, car de nombreux patients souffrent des deux affections, et les allergies alimentaires comme l'eczéma causent tous deux des éruptions prurigineuses—urticaire et dermatite, respectivement. Un autre facteur qui ajoute à la complexité de l'interprétation des réactions alimentaires est l'effet irritant de certains aliments, généralement acides tels que les produits à base d'agrumes. Cependant ces aliments ne sont pas des facteurs déclenchants d'une poussée d'eczéma.

Perception de la valeur de la prise en charge de l'eczéma par le patient

Souvent les patients entendent des messages qui banalisent leur expérience de l'eczéma. Des remarques telles que « c'est juste de l'eczéma », ou le conseil de n'utiliser un traitement que si c'est « réellement nécessaire », ou encore une fixation sur l'amélioration éventuelle avec le temps, peuvent inciter les patients eux-mêmes à minimiser leur maladie et miner la valeur du traitement.

3. LE PATIENT EST-IL CAPABLE DE METTRE EN ŒUVRE LE PLAN?

Même si le patient comprend et accepte un plan de prise en charge thérapeutique, il peut encore se heurter à des obstacles à la mise en œuvre d'un plan de traitement efficace.

Composantes du plan d'action

Des plans complexes comportant de multiples étapes ou actes, notamment l'utilisation de différents médicaments à différentes phases d'une poussée, et des plans compliqués impliquant des tâches peut-être difficiles à réaliser, par exemple la prise de bains à l'eau de javel et l'application de pansements humides, peuvent constituer des obstacles à une prise en charge efficace. Alors qu'elles sont « évidentes » pour ceux d'entre nous qui proposent ces stratégies quotidiennement, cela peut ne pas être le cas pour les patients. Les patients pourraient plus facilement éviter les tâches qui sont trop compliquées ou difficiles. Il est donc préférable que les stratégies impliquant plusieurs étapes, telles que l'ajout d'eau de javel dans l'eau du bain – particulièrement lorsque la preuve de l'utilité est équivoque -- soient réservées aux patients chez qui une prise en charge

de première ligne optimale est insuffisante pour assurer le contrôle.

Coûts

Il y a lieu de tenir compte d'importants coûts d'ordre non financier, car les patients consacrent beaucoup de temps, d'énergie et d'efforts aux plans de prise en charge. Négliger ces fardeaux dans la sélection des stratégies de prise en charge thérapeutique peut créer des obstacles à l'obtention des résultats attendus. Certains patients souhaitent véritablement voir une amélioration de leur peau et comprennent bien comment y parvenir, mais ils pensent que le jeu n'en vaut peut-être pas la chandelle. Ils acceptent finalement que le « prix » à payer soit de vivre avec un contrôle sous-optimal. Il est cependant possible de modifier les plans de prise en charge thérapeutique afin de diminuer ces fardeaux et améliorer les résultats.

Application d'un traitement topique

On suppose en général que les patients savent où, quand et comment utiliser leurs médicaments. Cette idée fausse est un obstacle sous-estimé et pourtant l'un des plus faciles à écarter. Comme avec n'importe quel « outil », les patients ont besoin de savoir où, quand et comment utiliser leur traitement topique. Un point de départ est de pouvoir identifier où se localise l'eczéma actif, et ceci peut être problématique pour les patients (Tableau 2).

Bien souvent, les patients ne savent pas quand utiliser les médicaments. La fréquence et la durée d'utilisation sont donc loin d'être idéales et mènent à des améliorations légères ou modérées des symptômes, notamment éruption cutanée et démangeaisons, mais jamais à la disparition complète d'une poussée (Figure 1). Il est très possible que les patients ne fassent pas le lien entre

DIFFICULTÉS	CARACTÉRISTIQUES
L'eczéma peut se présenter sous de nombreuses formes.	par exemple, dermatite classique, lichénification, excoriations, etc.
Les observations cutanées associées peuvent être difficiles à distinguer de l'eczéma.	par exemple, kératose pilaire, follicules saillants, etc.
Variation de l'importance de l'eczéma	Va de plaques rugueuses très visibles à très subtiles décelables uniquement à la palpation.
Certaines personnes considèrent un eczéma léger à modéré comme « normal » et ne parlent de « poussée » que lors d'une aggravation.	Les taches/plaques chroniques de l'eczéma actif sont considérées comme normales.
L'eczéma peut se présenter comme un prurit seulement.	La peau a un aspect et un toucher normaux mais provoque des démangeaisons.

Tableau 2. Les difficultés d'identification de l'eczéma actif; avec l'autorisation de Miriam Weinstein, MD

l'utilisation sous-optimale des médicaments et le résultat. Les patients pensent généralement que le médicament ne fonctionne tout simplement pas, et ils en recherchent un autre médicament. La prescription d'un produit différent—sans savoir où, quand et comment les patients ont utilisé le « mauvais » médicament—peut donner lieu au même problème. Chez les patients présentant des zones de poussées prévisibles, une stratégie préventive supplémentaire à l'hydratation quotidienne pourrait consister en une application 2 à 3 fois par semaine d'un stéroïde topique ou d'un inhibiteur de calcineurine topique afin d'éviter la survenue de nouvelles poussées.

La façon dont les patients appliquent les médicaments peut avoir une incidence sur les résultats. L'utilisation parcimonieuse des médicaments plutôt que leur application adéquate ou le

mélange de médicaments avec des hydratants pour gagner du temps—ce qui affaiblit le pouvoir attendu du médicament—sont des stratégies courantes qui mènent au traitement insuffisant de l'eczéma.

Stratégies visant à surmonter les obstacles

Les difficultés qui affectent l'apprentissage de la santé—la capacité d'accéder, de comprendre, d'accepter et d'utiliser les informations pour gérer sa santé—peuvent être évidentes ou cachées, et tous les patients devraient donc être mis en possession de plans de prise en charge thérapeutique qui assurent l'identification et la minimisation des obstacles.⁵

1. PROMOUVOIR LA COMPRÉHENSION DU PLAN DE PRISE EN CHARGE

Juste les faits. Gardez les informations simples et les recommandations fondées sur des preuves. Certains aspects des dogmes dermatologiques

sont souvent évoqués, mais jamais bien étayés dans la littérature. Par exemple, malgré les nombreux avis bien tranchés sur les techniques de bain, la littérature manque de données à l'appui des conseils spécifiques sur ce sujet.⁶ De même, il existe un manque de données à l'appui de beaucoup de pratiques de lavage de linge souvent suggérées.

Moins donne plus.

Les informations sur la pathologie et le traitement peuvent être bâties « en couches » commençant par les concepts de bases auxquels se superposent des renseignements si ce patient a besoin ou souhaite en savoir plus. Si le volume des informations fournies prête à confusion, fatigue mentalement ou écrase le patient, l'efficacité de la prise en charge de la maladie peut être compromise. Utilisez un langage de profane, simple, clair. Utilisez des diagrammes et des photos pour représenter

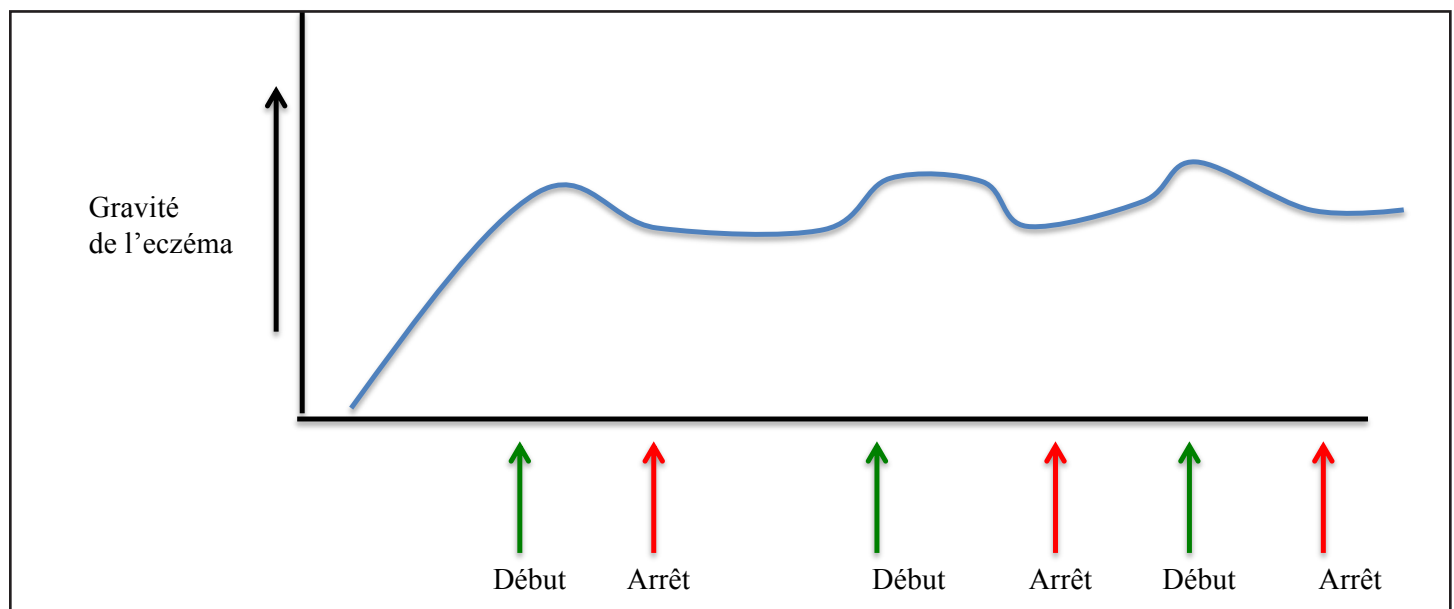


Figure 1. Schéma thérapeutique courant : le traitement uniquement lors des poussées mène à une situation « réellement mauvaise ». Eczéma sous forme de poussées chroniques; ne disparaît jamais.

les concepts ou renforcer les points de discussion (par exemple, modèles du défaut de l'obstacle; photos montrant les différentes formes d'eczéma, etc.). Des plans d'action écrits pour servir de mémo au domicile du patient se sont révélés utiles dans la prise en charge de l'eczéma.⁷

Faire le point et suivre. Il faut garder à l'esprit que les différences culturelles et linguistiques peuvent influencer sur l'approche, l'interprétation et la compréhension. Par conséquent, « faites le point » périodiquement pour garantir l'importance de la compréhension. Il est aussi essentiel de donner aux patients l'occasion de poser des questions ou de demander une clarification, car certains patients hésitent à interrompre un médecin même si cela est nécessaire. Il peut également être utile de proposer des interprètes si cela est indiqué.

Mesurer la « température de la salle ». Les distractions, la fatigue et les troubles de concentration influencent largement l'assimilation des informations. Les médecins devraient surveiller les pertes de contact visuel et d'attention, les patients regardant leurs téléphones, les parents tournant leur attention vers les enfants ou les patients qui se désintéressent. Les médecins peuvent aussi envisager de répartir les informations sur plusieurs séances si le volume est trop important pour une seule. Il est impératif de répéter régulièrement les informations clés.

2. RENFORCER L'ACCEPTATION DU PLAN

Un petit nouveau sur la scène.

Un nouveau spécialiste ne fera pas encore partie du cadre de sources fiable d'informations d'un patient. Un spécialiste peut être bien intentionné et armé d'un excellent plan de traitement, sans « acceptation » ce dernier ne sera pas utilisé. La confiance peut être difficile à établir en peu de temps, mais certaines stratégies peuvent y contribuer. Évitez de prendre un ton paternaliste pour favoriser une approche coopérative. Alors qu'il est essentiel d'apporter des corrections aux désinformations, il est aussi important de le faire sans mépris des sources appréciées par les patients. S'il y a des préoccupations sur leurs habitudes particulières, expliquez la raison de la préoccupation et aidez-les à mettre en place des mesures de protection s'ils prévoient de persister dans ces habitudes. Par exemple, si un patient désire maintenir des restrictions alimentaires comme stratégie, alors que vous ne l'avez pas conseillé, proposez-lui de consulter un nutritionniste pour garantir que son plan ne nuira pas à sa santé. Si un patient se fie à l'internet, identifiez les sites qui donnent des informations fiables et approuvées; conseillez aux patients de vérifier les commanditaires du site et de se méfier des sites qui diffusent des annonces ou vendent des produits parallèlement aux informations communiquées.

Éviter de faire l'autruche.

La « stéroïdophobie » est une réalité chez de nombreux patients, même s'ils ne l'avouent pas et le problème devrait donc être évalué chez tous les patients. Un outil utile et validé pour évaluer les craintes à l'égard des stéroïdes est TOPICOP®.⁸ Tandis que des effets indésirables tels qu'une atrophie et une absorption sont des effets bien réels des stéroïdes topiques, le risque de leur survenue avec l'utilisation optimale est plus rare qu'on le pense.⁹ Le risque peut être un concept difficile à comprendre pour les patients. Des analogies avec la vie quotidienne où il y a un risque, mais faible, peuvent être utiles pour définir un contexte et un cadre de référence approprié aux patients. L'idée que l'utilisation excessive de stéroïdes leur fera perdre leur efficacité est une croyance bien ancrée. La tachyphylaxie n'a pas été bien établie pour les stéroïdes topiques utilisés contre l'eczéma et une mauvaise réponse aux médicaments pourrait représenter une utilisation insuffisante et pas une surutilisation.¹⁰ Vivre avec un eczéma non traité ou sous-traité produit souvent des effets indésirables plus fréquents et plus graves que ceux des médicaments (**Tableau 3**).

« Les gens ne se préoccupent pas de ce que vous savez jusqu'à ce qu'ils sachent à quel point vous vous préoccupez d'eux » Les patients ont besoin que leur expérience de l'eczéma et de son impact sur leur vie soit bien

Perturbation du sommeil chez le patient et sa famille
Impact négatif sur l'activité scolaire/le travail (participation et/ou performance)
Impact négatif sur la confiance en soi
Impact négatif sur la socialisation
Impact négatif sur les relations sexuelles/intimes
Perturbation des activités sportives et autres
<i>Staphylocoque doré/Streptocoque/infections à VHS</i>

Tableau 3. Possibles effets indésirables d'un eczéma non traité ou sous-traité; avec l'autorisation de MIRIAM WEINSTEIN, MD

comprise et considérée comme étant digne d'un traitement. Pour beaucoup, l'eczéma est loin d'être une maladie triviale. On dispose d'une multitude de données relatives à l'incidence négative de l'eczéma mal contrôlé sur la qualité de vie.¹¹ Il se peut que les patients aient besoin d'une « permission » pour traiter leur maladie et être dotés des connaissances et des stratégies nécessaires pour la contrôler comme ce serait le cas pour d'autres maladies chroniques, mais qu'elle soit

accordée avec réticence ou réserve dans le traitement et la prise en charge de l'eczéma.

3. ÉTAYER LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN

Si on le construit, ils viendront. Les cliniciens devraient s'efforcer de construire des plans aussi simples et fondamentaux que possible pour que les patients puissent facilement les adopter. Un seul médicament pourrait-il être utilisé au lieu de deux différents? Chaque étape

du plan est-elle nécessaire? Chaque action attendue d'un patient devrait représenter une plus-value. Une étape pourrait ne pas avoir une incidence significative sur les résultats, les cliniciens devraient alors réexaminer sa nécessité. Par exemple, les antihistaminiques sont souvent conseillés, mais ils ne reçoivent que peu d'appui dans la littérature quant à leur utilité.¹²

Les antihistaminiques avec effet sédatif ont été utilisés auparavant pour réduire les perturbations du sommeil dues au prurit, mais une stratégie plus efficace consiste à traiter suffisamment et complètement toutes les zones touchées par une maladie active, et par conséquent la source du prurit.

C'est le travail d'équipe qui fait que la crème prend. Il est important de travailler en collaboration avec les patients lors du développement des plans de façon à savoir le prix qu'ils sont prêts à assumer.

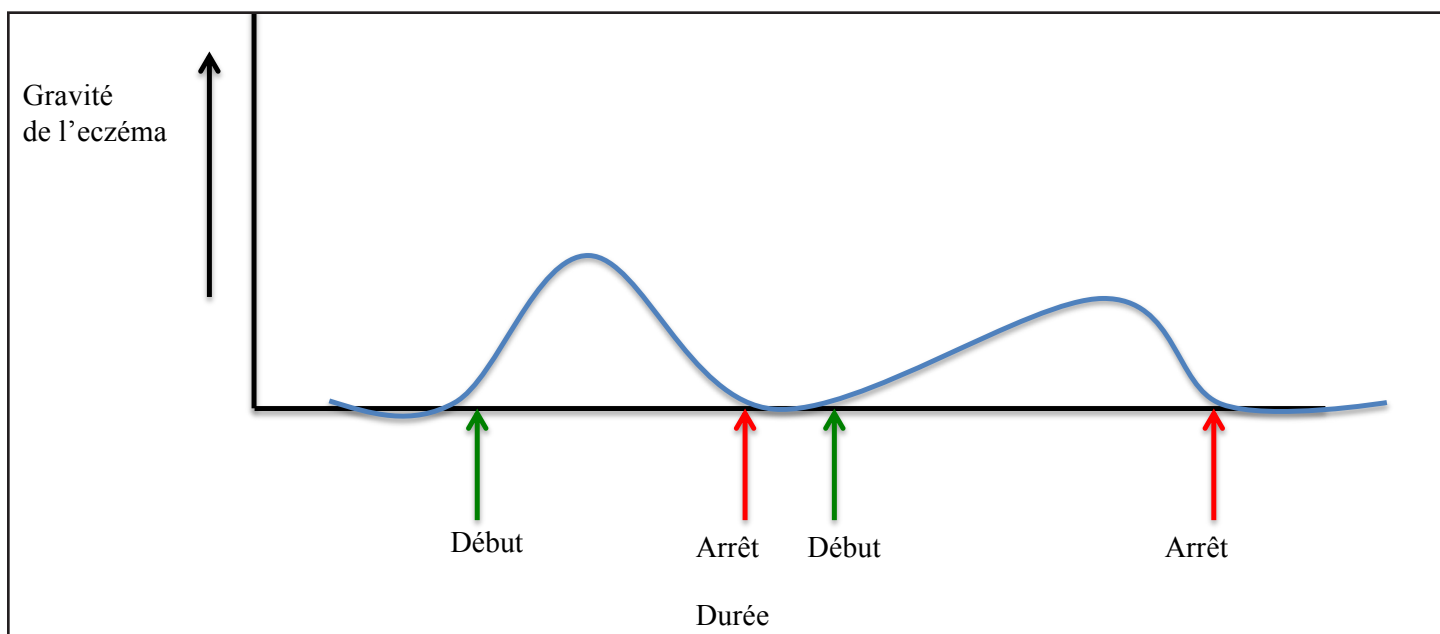


Figure 2. Schéma thérapeutique optimal : traiter dès la survenue d'une poussée jusqu'à sa disparition; l'eczéma disparaît entre les poussées.

Les plans de prise en charge exigent que les patients consacrent du temps, de l'argent et des efforts, et les cliniciens ne peuvent pas choisir efficacement des plans de traitement sans savoir ce que les patients apprécient. Un résultat souhaité peut être réalisable avec un médicament plus doux administré plus fréquemment ou avec un médicament plus fort administré moins souvent. Une pommade pourrait être un meilleur choix dans une certaine situation, mais si un patient ne veut pas l'utiliser, une crème ne pourrait-elle pas marcher à la place?

Ajouter une démo au mémo.
En plus d'un plan d'action écrit, essayez de démontrer

où et comment appliquer le traitement topique—ce qui peut ne pas être évident pour de nombreux patients. Pour savoir quand traiter, il faut d'abord savoir ce qu'est une maladie active—c.-à-d., où il faut traiter. Les cliniciens devraient préciser ce que sont un eczéma actif, les différentes formes, les différentes gravités et une peau saine. Un point essentiel : les patients doivent comprendre que des démangeaisons cutanées -même en l'absence d'une éruption- représentent un eczéma actif et nécessitent un traitement. Ayez sous la main quelques pots/tubes de crème et pommade non médicamenteuses pour montrer les quantités à utiliser et comment les

appliquer. L'utilisation de l'unité phalangelette peut être une stratégie utile pour les médicaments en tubes.¹³ Assurez-vous que les patients savent quand traiter, idéalement dès la survenue d'une poussée jusqu'à la disparition des lésions cutanées. Ceci peut être démontré au moyen d'un graphique (**Figure 2**).

Chez les patients incapables de parvenir à un contrôle adéquat avec l'utilisation correcte de de traitements de première ligne, ou chez les patients incapables de mettre efficacement en œuvre les stratégies, il faut envisager l'administration d'agents systémiques, qui comprennent actuellement la photothérapie et l'utilisation

OBSTACLES POTENTIELS	POSSIBLES SOLUTIONS
Informations erronées sur les attentes de la prise en charge	Fournir les informations sur la nature rémittente /récidivante; l'arrêt de l'eczéma « une bonne fois pour toutes » n' est pas un objectif réaliste; le traitement des poussées est réaliste.
L'enfant est nerveux et agité	Garder les informations simples; surveiller les distractions; répartir les informations sur plusieurs séances.
Stéroïdophobie	Expliquer que si l' utilisation est correcte, les risques d'effets indésirables sont rares; les conséquences de la maladie représentent un risque plus élevé.
Minimiser l'incidence de la maladie	Une perturbation du sommeil est un élément important; reconnaître que ce problème a une incidence significative sur la qualité de vie et une maladie vaut la peine d'être traitée.
Utilisation insuffisante des médicaments	Expliquer que l'utilisation des médicaments sur toutes les zones actives jusqu'à la disparition des lésions favorisera une rémission entre les poussées contrairement à un traitement lorsque c'est seulement « réellement mauvais ».
Facteur temps jouant potentiellement lors de l'application des médicaments	Le travail par quart des parents peut compliquer un plan comprenant plusieurs étapes; envisager 1 médicament suffisamment fort deux fois par jour à des heures qui conviennent à la famille.

Tableau 4. Plan de prise en charge d'A.R. : obstacles potentiels et possibles solutions; avec l'autorisation de Miriam Weinstein, MD

hors indication d'agents tels que la cyclosporine et le méthotrexat ou le dupilumab, un agent biologique ciblant IL-4/IL-13 et approuvé au Canada pour les patients de 6 ans et plus.

Revenons à présent à notre patiente A.R. qui souffre d'un eczéma chronique et intense. L'évaluation des obstacles possibles tout en développant un plan de prise en charge et en utilisant des stratégies pour réduire ces obstacles devrait augmenter l'efficacité du plan **(Tableau 4)**

CONCLUSION

On ne guérit pas de l'eczéma, mais il existe des stratégies de prise en charge bien établies et efficaces qui en permettent un excellent contrôle. De nombreux patients peuvent être pris en charge efficacement avec un traitement topique. Si on s'assure que le patient comprend et accepte les plans de traitement avec le soutien de son équipe soignante, il sera possible de surmonter les nombreux obstacles entravant le contrôle pour offrir une meilleure qualité de vie à ces patients.

Références

1. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis : Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(1):116-132. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.023.
2. Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, et al. Therapeutic Patient Education in Children with Atopic Dermatitis: Position Paper on Objectives and Recommendations. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(2):199-206. doi:10.1111/pde.12045
3. Corcimar A, Morrell DS, Burkhart CN. The Internet for patient education on atopic dermatitis: Friend or foe? *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1197-1198. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.054. PMID: 28522047.
4. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2017 Oct 1;153(10):1036-1042. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2437. PMID: 28724128.
5. Morrison A, Glick A, Yin HS. Health Literacy: Implications for Child Health. *Pediatrics Rev*. 2019;40(6):263-277.
6. Sarre M-E., Martin L, Moote W, Mazza JA, Annweiler C. Are baths desirable in atopic dermatitis? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(7):1265-1274. doi:10.1111/jdv.12946
7. Sauder MB, McEvoy A, Sampson M et al. The Effectiveness of Written Action Plans in Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(2):151-153.
8. Moret L, Emmanuelle Anthoine, Hélène Aubert-Wastiaux et al. TOPICOP (c): A New Scale Evaluating Topical Corticosteroid Phobia among Atopic Dermatitis Outpatients and Their Parents. *PLoS One*. 2013;8(10):e76493. doi: 10.1371/journal.pone.0076493
9. Hong E, Smith S, Fischer G. Evaluation of the Atrophogenic Potential of Topical Corticosteroids in Pediatric Dermatology Patients. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(4):393-396.
10. Miller J, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *JAAD*. 1999;41(4):546-549.
11. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults : A population-based cross-sectional study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;121(3):340-347. doi:10.1016/j.anai.2018.07.006.
12. Uwe M, Bohmer M, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatments for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(a):CD012167. Doi:10.1002/14651858.CD012167.pub2
13. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit-a new practical measure. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1991; 16(6):44-447.

AU SUJET DE L'AUTEUR

Elissa Abrams, MD, FRCPC

Elissa Abrams est professeure adjointe, département de pédiatrie, division d'allergie et d'immunologie clinique, Université du Manitoba. Elle est également membre associée, département de pédiatrie, division d'allergie et d'immunologie, Université de Colombie-Britannique. Elle est présidente de la division d'allergie alimentaire / anaphylaxie de la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique.



TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE ET MODIFICATIONS PENDANT LA COVID-19

CONTEXTE

L'anaphylaxie est définie comme une réaction allergique grave d'apparition rapide et potentiellement fatale.^{1, 2} La prévalence de l'anaphylaxie au cours de la vie est estimée entre 1,6 % et 5,1 %, les enfants et les adolescents représentant le nombre le plus élevé de cas incidents.³⁻⁵ La majorité des réactions anaphylactiques sont médiées par l'immunoglobuline-E (IgE) et sont principalement déclenchées par les aliments, les médicaments et le venin des piqûres d'insectes.⁶ Bien qu'il existe plusieurs définitions de l'anaphylaxie,^{2, 7-9} celle-ci est généralement décrite comme l'atteinte de deux systèmes corporels, à laquelle sont associés certains symptômes cutanés, respiratoires, gastro-intestinaux et/ou cardiaques. Les symptômes cutanés sont de loin les plus fréquents et sont signalés dans plus de 80 % des cas d'anaphylaxie, suivis par les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux.¹

L'allergie alimentaire est l'une des affections chroniques les plus répandues de l'enfance et touche directement jusqu'à 10 % des enfants et indirectement jusqu'à 50 % de la population.¹⁰⁻¹² Elle représente la cause la plus fréquente de l'anaphylaxie chez l'enfant.⁶ L'anaphylaxie est moins courante chez les nourrissons que chez les enfants.¹³ Alors que l'anaphylaxie peut menacer le pronostic vital, le risque lié à une anaphylaxie fatale est d'environ 1 cas sur 10 millions (ce qui est équivalent au risque d'être frappé par la foudre).¹⁴ Bien qu'ils soit essentiel de tenir compte de l'anaphylaxie et de la prendre en charge, le risque de mortalité est très faible. Les facteurs qui augmentent le risque de gravité et/ou de mortalité de l'anaphylaxie sont notamment des comorbidités telles que l'asthme, la mastocytose, les états hyperdynamiques dont l'activité physique et l'infection, l'utilisation concomitante de médicaments (c.-à-d. d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine, ou ECA), et l'âge où on a tendance à prendre plus de risques (c.-à-d. l'adolescence).^{1, 15}

Les examens réalisés au moment d'une réaction anaphylactique comprennent la mesure des taux d'histamine plasmatique et/ou de tryptase sérique, quoique ni l'un ni l'autre ne soient spécifiques de l'anaphylaxie.¹ En cas de suspicion d'anaphylaxie déclenchée par une allergie alimentaire, il est alors possible de réaliser un test par piquûre épidermique (TPE) et/ou une mesure du taux d'IgE spécifique d'une substance alimentaire (slgE). Toutefois, tandis que les tests TPE et slgE sont hautement sensibles (de 70 % à 90 %), leur spécificité reste faible (inférieure à 50 %).^{1, 2} Le taux de tests faux positifs s'élève à 40 %.¹⁶ En conséquence, un test d'allergie alimentaire est de nature diagnostique dans le cadre de l'histoire anaphylactique en présence. Un test d'allergie cutané (TCA) devrait être réalisé lorsque des antécédents cliniques probants d'anaphylaxie causée par un allergène sont présents.¹⁷

L'anaphylaxie biphasique est définie comme la récurrence des symptômes dans les 72 heures qui suivent la résolution de la réaction initiale (quoique souvent ils se produisent dans les 8 heures) et survient chez 1 % à 20 % des patients.^{1, 15, 18, 19} Les facteurs de risque de l'anaphylaxie biphasique comprennent des symptômes initiaux plus

graves, la nécessité de plus d'une dose d'épinéphrine pour le rétablissement, un facteur déclenchant inconnu de l'anaphylaxie, et l'anaphylaxie causée par les médicaments dans la population pédiatrique.¹⁵

PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE

Les lignes directrices recommandent systématiquement l'épinéphrine comme traitement de première ligne dans l'anaphylaxie.¹ Les mécanismes bénéfiques et salvateurs de l'épinéphrine sont notamment dus à la réduction de l'angio-œdème laryngé, aux effets inotropes et chronotropes cardiaques, à la bronchodilatation et à la vasoconstriction.^{1, 16, 20} Un retard d'utilisation de l'épinéphrine a été associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.²¹ Malgré cela, les auto-injecteurs d'épinéphrine sont souvent sous-utilisés tant en termes de fréquence que du moment idéal où la réaction anaphylactique survient.²²

Quiconque ayant des antécédents d'anaphylaxie devrait être informé sur la prévention contre les allergènes, la reconnaissance précoce et adéquate des signes et symptômes de la réaction anaphylactique, et devraient être orientés vers un allergologue.^{1, 15} La prescription d'un auto-injecteur d'épinéphrine devrait toujours être accompagnée d'informations sur la technique et l'utilisation adéquates. Le cas où le facteur déclenchant

était un médicament constitue une exception acceptable à la prescription d'un auto-injecteur d'épinéphrine et il est possible de reporter cette prescription dans l'attente de l'évaluation de l'allergie.¹⁵ Le port d'un bracelet d'alerte médicale est fortement conseillé en cas d'anaphylaxie causée par des médicaments.

Les antihistaminiques (AH1) sont souvent utilisés à tort au lieu de l'épinéphrine pour traiter l'anaphylaxie. Ils demeurent des options thérapeutiques de deuxième ou de troisième ligne dans les recommandations sur l'anaphylaxie.²³ Les antihistaminiques ne soulagent pas une obstruction des voies aériennes supérieures ou inférieures, un choc ou une hypotension et leur délai d'action varie de 1 à 3 heures.¹ L'usage précoce d'AH1 occasionne souvent un retard d'utilisation de l'épinéphrine qui est associé à un risque accru de réaction anaphylactique fatale.²⁴ De plus, l'utilisation des antihistaminiques de première génération à effet sédatif (tels que la diphenhydramine) comporte d'importants problèmes d'innocuité susceptibles d'être liés à une somnolence, une sédation, ou une réaction paradoxale induisant une excitation chez l'enfant.²⁵ Cet effet pourrait en fait masquer une aggravation de l'anaphylaxie en raison de l'action sur le système nerveux central.¹ Chez les adolescents et les adultes, les antihistaminiques de première génération ont été associés à un sommeil de mauvaise qualité, une baisse

du rendement scolaire ou professionnel, des accidents de la route ou de navigation, une toxicité cardiaque, et ils sont reconnus comme drogues.²⁶ En revanche, les antihistaminiques H1 de deuxième et troisième génération ont beaucoup moins d'effets indésirables et un délai d'action plus rapide que les antihistaminiques de première génération.²⁶

Les antihistaminiques ne devraient jamais être utilisés à la place de l'épinéphrine; s'ils le sont à titre de traitement d'appoint, les antihistaminiques sans effet sédatif sont préférables aux antihistaminiques de première génération. La Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique fait remarquer que les antihistaminiques de première génération ne devraient être utilisés pour le traitement d'une allergie que si cela est absolument nécessaire et a recommandé de les avoir à disposition dans les pharmacies uniquement.²⁶

Bien que des corticostéroïdes oraux soient souvent prescrits, aucune donnée probante n'indique que leur utilisation prévient une réaction biphasique.^{27, 28} En fait, certaines études suggèrent que les stéroïdes oraux peuvent réellement augmenter le risque. Le registre Cross-Canada Anaphylaxis REgistry (C-CARE) a déterminé qu'une corticothérapie préalable à une hospitalisation était associée à un risque accru d'admission aux soins intensifs/à l'hôpital après

ajustement pour la gravité de la réaction, le traitement par épinéphrine, le sexe, l'âge et les comorbidités.²⁹ Au cours de cette étude, un total de 3 498 cas d'anaphylaxie, dont 80,3 % étaient des enfants, ont été admis dans 9 services d'urgence au Canada. Un traitement par épinéphrine a été administré à 31 % de cas avant l'hospitalisation, tandis que des antihistaminiques et corticostéroïdes ont été utilisés chez 46 % et 2 % respectivement. L'admission aux soins intensifs/à l'hôpital a été associée à un traitement par corticostéroïdes avant l'hospitalisation (rapport des cotes ajusté, 2,84; intervalle de confiance de 95 % [IC], 1,55, 6,97). De plus, même l'utilisation à court terme de stéroïdes oraux peut avoir des effets préjudiciables chez l'enfant, dont des vomissements, des troubles du sommeil et des changements comportementaux, ce qui a été démontré par une évaluation systématique de trente-huit études, parmi lesquelles 22 essais randomisés et contrôlés (ERC) avec les critères d'inclusion. Les études portaient sur un total de 3 200 enfants chez qui 850 réactions indésirables aux médicaments ont été signalées.³⁰ Les récentes directives de 2020 du groupe de travail mixte sur la prise en charge de l'anaphylaxie déconseillent l'utilisation de corticostéroïdes dans la prévention de l'anaphylaxie biphasique.¹⁵

PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE DURANT LA COVID-19

La COVID-19 et ses répercussions sur les ressources affectées aux soins de santé ainsi que la réaffectation des services médicaux ont mené à des changements dans les protocoles de soins dans l'ensemble du secteur médical, y compris la prise en charge de l'allergie telle que l'anaphylaxie.³¹ Avant la COVID-19, si un auto-injecteur d'épinéphrine était utilisé pour le traitement de l'anaphylaxie, il était généralement recommandé de contacter les services médicaux d'urgence (SMU) et de transporter le patient à l'hôpital afin de le surveiller en cas de survenue d'une réaction biphasique.^{32, 33} La COVID-19 a mené à une autre approche consistant en un suivi à domicile (au lieu du recours immédiat aux SMU) lors de l'utilisation d'épinéphrine.³⁴ Selon cette approche, une réaction allergique grave devrait entraîner l'administration d'épinéphrine et une surveillance de la réponse au traitement des patients à leur domicile.³⁴ Si les symptômes se dissipent, le fournisseur de soins devrait être averti sans urgence aux fins d'un suivi de routine. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, une seconde dose d'épinéphrine devrait être injectée et le SMU contacté. Un suivi à domicile ne devrait être recommandé qu'aux personnes ayant une compréhension claire de la surveillance de l'anaphylaxie et disposant d'au moins 2 auto-

injecteurs d'épinéphrine et d'un bon contrôle des comorbidités telles que l'asthme.³⁴ Le choix de surveiller le patient à domicile ne devrait être fait que dans le cadre d'une prise de décision commune de l'équipe soignante, du patient et de sa famille, après une entente sur les risques et avantages de cette approche.³⁵ Le recours immédiat au SMU devrait rester disponible en cas de doute sur d'autres symptômes allergiques ou d'un manque de confort familial.³⁵ Un algorithme révisé sur l'anaphylaxie a été développé et intègre cette approche de surveillance à domicile durant la COVID-19 (**Figure 1**).³⁴

Alors que cette recommandation a été conçue spécifiquement dans le contexte de la COVID-19 et le besoin de réduire le risque lié à la contamination par le virus dans les services d'urgence ainsi que le fardeau pesant sur les ressources affectées aux soins de santé, on considère qu'il pourrait y avoir lieu d'envisager cette approche après la pandémie,³⁵ et ce pour des raisons multifactorielles. En premier lieu, il a été démontré que l'obligation de contacter le SMU représentait un obstacle à l'utilisation d'un auto-injecteur d'épinéphrine dans les familles ayant des enfants souffrant d'allergie alimentaire.³⁶ Ensuite, le recours automatique au SMU ne réduit pas la mortalité liée à l'anaphylaxie (seule l'utilisation précoce d'épinéphrine permet de le faire).³⁵ Enfin, le recours automatique au SMU ne s'avère pas rentable (à moins d'un

risque très élevé de décès parmi les enfants requérant des soins supplémentaires durant leur admission aux services d'urgence).³⁷

CONCLUSION

Bien que l'anaphylaxie soit relativement fréquente, elle entraîne très rarement le décès. L'épinéphrine est systématiquement recommandée comme traitement de première ligne en cas d'anaphylaxie. Alors que les antihistaminiques sont souvent utilisés à la place de l'épinéphrine, ils ont un rôle secondaire ou tertiaire dans la prise en charge aiguë de l'anaphylaxie. Les antihistaminiques utilisés comme traitement d'appoint pour les symptômes cutanés devraient appartenir aux catégories de deuxième ou de troisième génération sans effet sédatif plutôt qu'à la catégorie de première génération en raison du profil d'innocuité. Bien que les stéroïdes oraux soient souvent prescrits pour prévenir l'anaphylaxie biphasique, on manque de données probantes sur cette approche. Enfin, en raison des répercussions de la pandémie de COVID-19, les recommandations sur la prise en charge de l'anaphylaxie suggèrent l'utilisation d'auto-injecteurs d'épinéphrine et une surveillance à domicile, sans recours automatique au SMU, sauf en cas de mauvaise réponse à l'épinéphrine. Le recours au SMU ne s'est pas révélé rentable et pourrait constituer un obstacle à l'utilisation de l'épinéphrine. L'analyse et le recueil des

données sur ce plan modifié d'un traitement de l'anaphylaxie « à domicile » pourraient également mener à une réévaluation à long terme de la prise en charge de l'anaphylaxie après la fin de la pandémie.

Revised Anaphylaxis Management Algorithm During COVID Pandemic

To be implemented based on the local risk / benefit assessment



Patients with history of severe anaphylaxis such as those who have been intubated and ventilated, or had reactions treated with more than two doses of epinephrine should follow their routine anaphylaxis plan and activate emergency services immediately when anaphylaxis is recognized.

IMPORTANT REMINDER: Anaphylaxis is a potentially life-threatening, severe allergic reaction. If in doubt, give epinephrine.

SEVERE SYMPTOMS: any of the following



LUNG

Shortness of breath
Wheezing, repetitive cough



HEART

Pale or bluish skin, faintness,
weak pulse, dizziness



GUT

Repetitive vomiting, severe
diarrhea



THROAT

Tight or hoarse throat,
trouble breathing or
swallowing



SKIN

Many hives over body,
widespread redness



MOUTH

Significant swelling of the tongue
or lips



OTHER

Feeling something bad is
about to happen, anxiety,
confusion

Mild symptoms from more than one system area:

Itchy runny nose, sneezing
and/or Itchy mouth and/or
few hives, mild itch and /or
mild nausea or discomfort

1. INJECT EPINEPHRINE IMMEDIATELY

while seated; have telephone within reach

2. Notify a housemate or neighbor to help you

3. Lay down with legs elevated near the doorway, which should be unlocked or open to allow others to enter and help. Keep children in a position of comfort, to minimize respiratory distress and agitation and risk of aspiration in case of vomiting.

4. Administer oral antihistamine, preferably non-sedating (e.g. cetirizine)

5. Administer albuterol for respiratory symptoms if prescribed and available

6. Monitor symptoms and blood pressure/pulse if possible

SYMPTOMS DON'T IMPROVE OR WORSEN

Repeat epinephrine injection in 5 minutes or sooner
if symptoms escalate rapidly

SEVERE SYMPTOMS DON'T IMPROVE OR WORSEN



Activate Emergency Services (Call 911)

SEVERE SYMPTOMS RESOLVE



SEVERE SYMPTOMS RESOLVE

Continue to monitor for 4-6 hours for the
recurrence of symptoms

Be ready to administer treatment if
symptoms reappear (biphasic anaphylaxis)

Notify your physician on a non-urgent basis

Replenish emergency medications

Figure 1. Algorithm revu de l'anaphylaxie remplaçant le protocole de prise en charge standard pendant la pandémie de COVID-19; adapté de Casale et al, 2020

Références

1. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S161-81.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-58.
3. Lieberman P, Camargo CAJ, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2006;97:596-602.
4. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2014;133:461-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491301302X>
5. Shaker MS, Oppenheimer J, Wallace D V, Golden DBK, Lang DM, Lang ES, et al. Making the GRADE in anaphylaxis management: Toward recommendations integrating values, preferences, context, and shared decision making. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;in press.
6. Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]*. 2018;14:54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30263034>
7. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4:13-37.
8. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J*. 2019;12:100066.
9. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas J-M, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25:5675-84.
10. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Fraga-pane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:986-8.
11. Clarke AE, Elliott S, Pierre YS, Soller L, La Vieille S, Ben-Shoshan M. Temporal Trends in Prevalence of Food Allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2019;[epub ahead of print].
12. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw open*. 2019;2:e185630.
13. Abrams EM, Primeau M-N, Kim H, Gerds J, Chan ES. Increasing awareness of the low risk of severe reaction at infant peanut introduction: Implications during COVID-19 and beyond. *J Allergy Clin Immunol Pract*. United States; 2020. p. in press.
14. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2017;5:1169-78.
15. Shaker MS, Wallace D V, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1082-123.
16. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ*. 2016;188:1087-93.
17. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2020;in press.
18. Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*. 2017;139.
19. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2014;2:281-7.
20. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:S1-68.
21. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. Vol. 119, *J Allergy Clin Immunol*. United States; 2007. p. 1018-9.
22. Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *J Asthma Allergy*. 2018;11:143-51.
23. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:389-99.
24. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007/03/14. 2007;119:1018-9.
25. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65:459-66.
26. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: Newer generation H(1)-antihistamines are safer than first-generation H(1)-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy, asthma, Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2019;15:61.
27. Alqurashi W, Ellis AK, Ottawa F. Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]*. 2017;5:1194-205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.022>
28. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:217-223 e2.
29. Gabrielli S, Clarke A, Morris J, Eisman H, Gravel J, Enarson P, et al. Evaluation of Prehospital Management in a Canadian Emergency Department Anaphylaxis Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2019;7:2232-2238.e3.
30. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*. 2016;101:365-70.
31. Searing DA, Dutmer CM, Fleischer DM, Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson MH, et al. A Phased Approach to Resuming Suspended Allergy/Immunology Clinical Services. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2020;8:2125-34.
32. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:341-84.
33. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8:32.
34. Casale TB, Wang J, Nowak-Wegrzyn A. Acute At Home Management of Anaphylaxis During the Covid-19 Pandemic. Vol. 8, *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. p. 1795-7.
35. Mack DP, Chan ES, Shaker M, Abrams EM, Wang J, Fleischer DM, et al. Novel Approaches to Food Allergy Management During COVID-19 Inspire Long-Term Change. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2020;in press.
36. Robinson M, Greenhawt M, Stukus DR. Factors associated with epinephrine administration for anaphylaxis in children before arrival to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:164-9.
37. Shaker M, Kanaoka T, Feenan L, Greenhawt M. An economic evaluation of immediate vs non-immediate activation of emergency medical services after epinephrine use for peanut-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:79-85.

AU SUJET DE L'AUTEUR

Nestor Cisneros, MD

Le Dr Nestor Cisneros est allergologue et exerce à l'Hôpital des enfants de Winnipeg ainsi qu'en cabinet privé. Il a accompli sa résidence en pédiatrie et obtenu une bourse de recherche pour poursuivre ses études en allergie et immunologie clinique à l'Université du Manitoba. Il est professeur adjoint à l'Université du Manitoba ainsi que l'ancien directeur du programme de formation en allergie et formation clinique à l'Hôpital des enfants.



HYPERSENSIBILITÉ AUX PIQÛRES D'INSECTES

Avec l'arrivée du printemps et de l'été, et la tendance des gens à consacrer plus de temps à des activités à l'extérieur, il est opportun de parler de l'hypersensibilité aux piqûres d'insectes. Les patients qui ont des antécédents de réactions allergiques aux piqûres d'insectes sont particulièrement nerveux, et en particulier les patients atteints de troubles mastocytaires pour qui les piqûres d'insectes représentent un risque de réactions ultérieures potentiellement fatales. Il est essentiel que les cliniciens soient en mesure de fournir des informations sur les options de traitement disponibles. Le présent article porte sur l'approche du diagnostic et du traitement de l'hypersensibilité aux piqûres d'insectes.

RÉACTION INDÉSIRABLE AUX PIQÛRES D'INSECTES

Il existe deux types fondamentaux de réactions aux piqûres d'insectes médiées par l'IgE. Le premier type est une réaction locale marquée (RLM) caractérisée par un œdème adjacent au site de la piqûre. Cet œdème augmente de taille pendant les 24 à 48 heures suivantes et disparaît entre 3 et 10 jours plus tard.¹ Il n'existe aucune définition universelle d'une RLM, mais l'œdème peut avoir un diamètre supérieur à 10 cm autour du point de la piqûre et affecter entièrement le bord. Cette réaction locale peut entraîner une lymphangite, souvent confondue avec la cellulite. Elle peut être distinguée de la cellulite par sa survenue rapide (après 1 ou 2 jours) et aussi par l'absence de fièvre ou d'autres marqueurs d'infection, tels qu'une augmentation des taux de globules blancs, ou neutrophilie. Le risque d'une réaction systémique chez les patients qui présentent une réaction locale marquée est inférieur à 10 %.¹ En général, une RLM n'est pas dangereuse, mais peut avoir des répercussions importantes sur les tissus touchés en raison de l'œdème local. Une exception est cependant une regrettable piqûre survenue accidentellement dans la partie orale du pharynx. Une femme de 30 ans

qui avait été piquée au niveau du palais supérieur après bu une canette de soda contenant un insecte est arrivée au service des urgences deux heures plus tard. Elle présentait un œdème important au niveau de la partie orale du pharynx et l'enflure qui s'étendait progressivement à la région oropharyngée compromettait les voies aériennes.

Les réactions systémiques (RS) sont caractérisées par des signes et symptômes à distance du point de piqûre initial. Ces réactions peuvent en outre être classées en réactions cutanées (RC) et réactions anaphylactiques. Les RC se définissent habituellement par un prurit généralisé, des bouffées vasomotrices, une urticaire et un angio-œdème. Elles surviennent couramment chez les enfants, mais sont rares chez les adultes. L'anaphylaxie touche différents systèmes, dont la peau (urticaire, angio-œdème, bouffées vasomotrices et prurit), le système gastro-intestinal (déglutition difficile ou douloureuse, nausées, vomissements, diarrhée et crampes abdominales), l'appareil respiratoire (bronchospasme, toux, détresse respiratoire, obstruction des voies supérieures et inférieures), le système cardiovasculaire (hypotension) et entraîne parfois des symptômes neurologiques (perte de conscience, etc.). Les symptômes cardiovasculaires et respiratoires sont un problème grave et potentiellement fatal pour le patient. Les RS surviennent généralement dans un délai de 20 minutes

chez 75 % des patients et de 40 minutes dans 87 % des cas d'anaphylaxie causée par une piqûre d'insecte. L'œdème laryngé et le collapsus vasculaire sont les causes les plus fréquentes de décès par réaction anaphylactique à une piqûre d'insecte, et la moitié des réactions fatales se produit chez les personnes sans antécédents de réaction systémique à une piqûre d'insecte.^{1,2}

HISTOIRE NATURELLE

Il est primordial de définir le type de réaction allergique dans les réactions aux piqûres d'insectes. Les antécédents de réaction permettront la pose d'un diagnostic plus adéquat et une approche claire du patient pour le conseiller sur son risque de réactions ultérieures.

Certaines personnes présentent une sensibilisation asymptomatique et leur risque de RS ultérieures est faible (estimé entre 5 % et 15 %). Malheureusement, on ne dispose d'aucun test de diagnostic capable de prédire les réactions ultérieures dans cette population autre que la mesure des taux de tryptase sérique initiaux. Il convient de noter que des taux élevés de tryptase sérique ont des implications pronostiques, avec un risque accru de RS aux piqûres d'insectes dans le futur et une absence de réponse à une immunothérapie au venin (ITV).¹ Par conséquent, il n'est pas recommandé d'examiner ces patients sans connaître leurs antécédents de réaction.³

Les patients présentant des antécédents de RLM sont exposés à un risque de réaction systémique d'environ 4 % à 15 % en cas de nouvelle piqûre et certaines de ces réactions peuvent être graves.⁴

Chez les patients présentant des antécédents de RS, le risque d'une anaphylaxie ultérieure aux piqûres est compris entre 40 % et 60 %. La gravité de la réaction dépendra de la gravité de la réaction précédente. Les personnes ayant présenté une réaction grave sont davantage exposées à une réaction grave ultérieure.⁵ Parmi les patients présentant des antécédents de RC, le risque de RS ultérieure est approximativement de 10 % et celui d'une réaction plus grave est de 3 %.⁵

Le risque de RS ultérieure est associé à des taux élevés de tryptase, à l'utilisation de médicaments antihypertenseurs (c.-à-d. d'inhibiteurs de l'ECA), à l'âge, à la profession d'apiculteur, et aux piqûres multiples ou en séquence (espacées de quelques semaines ou mois). Un autre problème auquel les cliniciens peuvent être confrontés en pratique clinique est le degré de sensibilité (test cutané ou mesure du taux d'IgE spécifique sérique) qui est corrélé avec la fréquence des réactions plutôt que la gravité. Ce point est important, car de nombreux patients pensent que plus la taille du test cutané est grande, plus la probabilité d'une réaction plus grave est élevée.³

CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS ET PREUVE¹

Gradation des recommandations

Catégorie de preuve	Force de la recommandation
- la Preuve issue de la méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés - Ib Preuve issue d'au moins un essai randomisé et contrôlé - IIa Preuve issue d'au moins une étude contrôlée sans randomisation - IIb Preuve issue d'au moins un autre type d'étude quasi expérimentale - III Preuve issue d'études descriptives non expérimentales, telles que des études comparatives - IV Preuve issue de rapports de comités d'experts, ou opinions ou expériences cliniques d'autorités respectées, ou les deux	- A Reposant directement sur la preuve de catégorie I - B Reposant directement sur la preuve de catégorie II ou recommandation extrapolée de la preuve de catégorie I - C Reposant directement sur la preuve de catégorie III ou recommandation extrapolée de la preuve de catégorie I ou II - D Reposant directement sur la preuve de catégorie IV ou recommandation extrapolée de la preuve de catégorie I, II ou III - BL Basée sur l'analyse de laboratoire. - NE Non évaluée

PRÉVENTION D'UNE RÉACTION AUX PIQÛRES D'INSECTES/D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE

Plusieurs mesures efficaces ont été recommandées pour les patients présentant des antécédents de RS (**recommandation : preuve D**) :

- Mesures pour éviter les piqûres d'insectes²
 - Éviter au maximum de préparer, cuire ou manger à l'extérieur
 - Éviter au maximum les plantes à fleurs
 - Éviter au maximum de boire avec des pailles, dans des canettes ou des bouteilles à l'extérieur
 - Éliminer les fruits tombés dans les aires où l'on se repose
 - Fermer les poubelles
 - Prêter attention aux nids dans les buissons ou le sol lorsque l'on tond ou que l'on fauche
 - Éviter de marcher pieds nus**(recommandation : preuve D)**
- Entretien sur le besoin d'accéder à un auto-injecteur d'épinéphrine sans oublier les informations sur son indication et son utilisation (**recommandation forte : preuve C**)
- Orientation pour une évaluation par un allergologue/immunologiste aux fins d'un diagnostic et d'un traitement à long terme (**recommandation forte : preuve D**)

L'un des entretiens importants à mener avec les patients concerne l'utilisation d'un auto-injecteur d'épinéphrine. Lors d'une consultation avec les patients, il est important de mettre l'accent sur la raison et le moment de disposer de l'auto-injecteur. Bien que cette mesure relève de la prudence chez les patients à haut risque de réactions ultérieures, elle constitue aussi un poids pour eux, notamment le désagrément, le coût et la crainte d'utilisation qui accompagne la prescription d'épinéphrine.⁶ À la lumière d'expériences anecdotiques, les patients présentant des antécédents

d'anaphylaxie causée par des piqûres d'insectes et recevant une ITV ont une meilleure qualité de vie que les patients qui utilisent un auto-injecteur d'épinéphrine. Chez les patients présentant des antécédents de réactions locales marquées ou de RC, le risque d'une réaction systémique/anaphylactique est faible, et il est important de discuter avec eux de ce faible risque d'anaphylaxie afin qu'ils puissent prendre une décision éclairée sur la nécessité de disposer d'un auto-injecteur d'épinéphrine pour leur propre sécurité.

QUI A BESOIN D'UNE IMMUNOTHÉRAPIE AU VENIN?

L'un des seuls types d'anaphylaxie où une ITV se révèle très efficace est l'anaphylaxie causée par les piqûres d'insectes. Une ITV est indiquée en cas d'antécédents d'anaphylaxie causée par des piqûres d'insectes associés à une preuve d'allergie obtenue par un test cutané positif (injection intradermique de venin) ou la présence d'IgE spécifique de venin. Les cliniciens ne doivent pas oublier qu'un test intradermique positif ne prédit pas la gravité des réactions ultérieures aux piqûres. Il est souvent demandé à l'allergologue d'examiner les patients dont certains membres de leur famille ont eu des réactions graves ou fatales aux piqûres. Il n'existe pas actuellement de données probantes indiquant une augmentation du risque

d'allergie aux piqûres d'insectes (API) chez des membres de la famille au premier degré de ces patients. De plus, la réalisation d'un test chez des membres de la famille sans antécédents de piqûres d'insectes peut mener à un surcroît d'anxiété et une incidence négative sur leur qualité de vie. Pour les patients présentant des RC et RLM, une immunothérapie au venin n'est pas indiquée, car le risque de réaction anaphylactique plus grave reste faible. Cependant, pour ceux chez qui les expositions sont fréquentes et les réactions mènent à une dégradation de la qualité de vie, une ITV peut permettre une réduction de l'œdème local et représenter un bienfait pour le patient affecté.

Chez les patients ayant des antécédents lointains de RS graves, le risque relatif ne diminue pas avec le temps. Un enfant qui ne reçoit pas une ITV peut présenter des réactions systémiques dans un délai de 20 années en cas de nouvelle piqûre.⁷ Ce fait important semble indiquer la nécessité d'une réévaluation de l'allergie au venin avec la possibilité d'une ITV.

La détection des anticorps IgE spécifiques sériques est moins sensible que le test cutané. Toutefois, dans les situations où un test cutané au venin n'est pas une option, c.-à-d. en cas de dermatite atopique grave ou d'utilisation chronique de médicaments concomitants (antihistaminiques), une mesure du taux d'IgE spécifique

sérique peut être la seule façon d'évaluer l'allergie. Finalement, les antécédents cliniques du patient demeurent la base pour orienter et éclairer la meilleure pratique thérapeutique. Parallèlement, il existe de nombreux facteurs susceptibles de produire un test cutané négatif chez une personne bien qu'elle ait des antécédents positifs. Ces facteurs sont notamment des affections systémiques telles que la mastocytose. La mastocytose se manifeste par de graves réactions allergiques systémiques et une augmentation du taux de tryptase sérique. Les patients atteints de mastocytose présentent un risque accru de réactions anaphylactiques ultérieures graves, y compris durant la désensibilisation sous forme d'injection ITV. En conséquence, ces patients sont exposés à un échec thérapeutique et/ou une augmentation du taux de rechute si l'ITV est arrêtée. La mastocytose peut survenir chez 2 % des patients présentant une anaphylaxie causée par des piqûres d'insectes.¹ Les cliniciens devraient envisager une mesure du taux de tryptase sérique chez les patients qui ont eu une réaction grave ayant menacé leur pronostic vital, une hypotension et chez les patients dont le test d'allergie cutané s'est révélé négatif (antécédents positifs).¹

IMMUNOTHÉRAPIE AU VENIN ET AUTO-INJECTEUR D'ÉPINÉPHRINE

L'ITV réduit considérablement le risque de RS ultérieures (plus de 95 %) chez les personnes sensibilisées. Après confirmation du diagnostic d'API, une ITV devrait être recommandée. Une immunothérapie au venin d'abeille, de guêpe jaune, de frelon et autres vespides est une approche extrêmement efficace chez les patients présentant des RS aux piqûres. Elle diminue le risque d'anaphylaxie induite par les piqûres à moins de 5 % chez les patients qui la reçoivent contre 60 % chez les personnes non traitées.¹ Ces patients devraient naturellement être informés de l'objectif du traitement, à savoir la prévention d'une réaction anaphylactique grave. L'ITV permet également d'atteindre les objectifs secondaires visant à la réduction de l'anxiété entourant les réactions aux piqûres d'insectes.¹ Ces patients devraient continuer à disposer d'un auto-injecteur d'épinéphrine.

Chez les personnes ayant un faible risque de réaction anaphylactique systémique, notamment les patients présentant une RLM ou une RC pour laquelle le risque d'anaphylaxie reste inférieur à 5 % en cas de nouvelles piqûres, le dilemme clinique est d'établir si ces patients ont besoin d'une ITV. Parfois cette décision peut être déconcertante pour les patients chez qui une immunothérapie au venin n'est pas recommandée,

mais qui ont accès à un auto-injecteur d'épinéphrine. La prescription d'un auto-injecteur d'épinéphrine peut entraîner une perte de qualité de vie chez les patients⁷ et une discussion reposant sur un modèle décisionnel commun impliquant le patient et sa famille pourrait permettre de mieux répondre à cette situation.

La recommandation actuelle sur l'ITV est un traitement pendant 3 à 5 ans (**recommandation forte ; preuve B**). Cependant, certains facteurs de risque peuvent nécessiter le besoin d'envisager une ITV à vie, comme chez les patients ayant eu une réaction grave avant l'ITV (importante détresse respiratoire, hypotension, ou syncope, etc.), une réaction systémique durant l'ITV, une allergie aux abeilles et une augmentation du taux de tryptase sérique (**recommandation forte; preuve C**).¹

Les réactions allergiques aux piqûres d'insectes peuvent être potentiellement fatales et avoir une répercussion négative sur la vie des personnes affectées. Il est essentiel de ne pas oublier l'importance de la prise de décision commune avec les patients et leur famille, et de proposer une ITV aux personnes jugées à haut risque de réactions allergiques systémiques. L'ITV est un traitement efficace pour réduire le risque ultérieur de réaction anaphylactique grave susceptible de menacer le pronostic vital. Aider les patients à s'aventurer dehors

est une amélioration importante de la qualité de vie que les allergologues sont en mesure de leur offrir. L'hypersensibilité aux piqûres d'insectes est une grande source d'anxiété et aider les patients à la surmonter peut être extrêmement gratifiant.

Références

1. Golden DBK, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2017;118(1):28-54. doi:10.1016/j.anaai.2016.10.031
2. Simons FER. Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2 SUPPL. 2). doi:10.1016/j.jaci.2009.12.981
3. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133:1635-1643.e1. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.046
4. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1984;74(4 PART 1):494-498. doi:10.1016/0091-6749(84)90384-1
5. Golden DBK. Anaphylaxis to Insect Stings. doi:10.1016/j.iac.2015.01.007
6. Oude Elberink JNG, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(3):699-704. doi:10.1016/j.jaci.2006.03.049
7. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children, with and without Venom Immunotherapy. Vol 12.; 2004. www.nejm.org

AU SUJET DE L'AUTEUR

Moshe Ben-Shoshan, MD

Le Dr Ben-Shoshan a obtenu son diplôme à la Sackler School of Medicine, associée à l'Université de Tel-Aviv, en Israël, et a terminé ses études en allergie/immunologie clinique pédiatrique à l'Hôpital des enfants de Montréal en 2009, dans le cadre d'une bourse de recherche. Le Dr Ben-Shoshan exerce actuellement en qualité de médecin dans la division d'allergie/immunologie à l'Hôpital des enfants de Montréal et s'implique dans des initiatives de recherche sur l'anaphylaxie, l'urticaire chronique et l'immunodéficiência. Il a récemment créé la première cohorte mondiale afin d'évaluer les enfants présentant une suspicion d'allergie aux antibiotiques par des tests de provocation à dose progressive, ce pour quoi il a reçu une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). En coopération avec le Dr Bruce Mazer, il a également établi au Canada le premier programme rigoureusement conçu et évalué portant sur la désensibilisation au lait; plus récemment, ils ont élaboré des protocoles de désensibilisation aux arachides, aux noix et aux œufs. Sa recherche a produit plus de 100 manuscrits publiés et son travail sur l'approche diagnostique de l'allergie aux antibiotiques chez l'enfant a débouché sur un changement fondamental de la pratique clinique en termes de diagnostic et de prise en charge des allergies à l'amoxicilline chez l'enfant. Cette étude a été nommée parmi les dix meilleures publications mondiales dans le domaine de la pédiatrie en 2016 par la revue *New England Journal of Medicine* Journal Watch.



ALLERGIE À L'AMOXICILLINE : ANCIENS CONCEPTS, NOUVEAUX CONCEPTS ET CHANGEMENT DE CONCEPTS

CONTEXTE

Plus d'un million d'enfants canadiens sont traités annuellement par des antibiotiques, principalement l'amoxicilline.¹⁻⁴ Jusqu'à 10 % des enfants développent des éruptions cutanées lors du traitement par amoxicilline.¹⁻⁵ La majorité des enfants présentant des éruptions cutanées durant la prise d'amoxicilline ont reçu un diagnostic d'hypersensibilité à l'amoxicilline sans autre évaluation et continuent de le recevoir à l'âge adulte.¹

Il persiste une controverse dans la littérature médicale quant à la stratégie la plus précise et la plus sûre à adopter pour le diagnostic de l'hypersensibilité à l'amoxicilline.^{1, 5, 10-13} En conséquence, la plupart des enfants prennent tout au long de leur vie d'autres médicaments jugés moins efficaces, plus toxiques et plus coûteux que l'amoxicilline et d'autres dérivés de la pénicilline.¹²⁻¹⁶

Nous ignorons encore beaucoup de choses au sujet de la pathogenèse de l'hypersensibilité à l'amoxicilline. La stratégie diagnostique appropriée requise pour établir la présence d'une vraie hypersensibilité à l'amoxicilline est donc incertaine. Afin de développer une approche diagnostique

adéquate, il est important de comprendre les mécanismes pathogènes expliquant l'hypersensibilité à l'amoxicilline et la validité des tests de confirmation disponibles. Le présent article porte sur les mécanismes pathogènes sous-jacents de l'allergie à l'amoxicilline. Il décrit les difficultés de diagnostic de l'allergie à l'amoxicilline, mène une évaluation critique du rôle du test cutané et des taux d'IgE et se penche sur la stratégie diagnostique appropriée à adopter chez les personnes présentant une suspicion d'allergie à l'amoxicilline.

A. LA PATHOGENÈSE DE L'ALLERGIE À L'AMOXICILLINE

Jusqu'à récemment, on pensait que toutes les réactions immédiates à l'amoxicilline étaient médiées par l'IgE. Toutefois, les dernières études semblent indiquer que d'autres mécanismes liés aux interactions allotypiques entre le médicament et les molécules d'antigène leucocytaire humain (HLA) spécifiques jouent un rôle majeur dans les réactions immédiates (survenant moins d'une heure après l'exposition) et les réactions non immédiates (survenant plus d'une heure après l'exposition)¹⁰ à l'amoxicilline.

L'expression « allergie médicamenteuse » se rapporte à une réponse immunitaire spécifique à un médicament agissant comme un haptène, et elle est dirigée contre un complexe haptène-porteur, qui agit comme un allergène.

Par contre, la signification de l'expression « hypersensibilité médicamenteuse (HM) » va au-delà de l'allergie médicamenteuse. Outre la définition précitée de l'allergie, elle inclut les réactions des cellules immunitaires ou inflammatoires dont l'origine n'est pas un antigène constitué d'un haptène couplé à une protéine. Selon les études, il existe trois formes principales de HM :¹⁷

La première forme d'hypersensibilité est due à la liaison covalente de médicaments à des protéines qui créent ainsi de nouveaux antigènes contre lesquels une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire peut se développer et entraînera une HM lors d'une exposition subséquente (**Figure 1**). Ce mécanisme pathogène a mené au recours de tests cutanés à la pénicilline en tant qu'allergènes majeurs et mineurs pour diagnostiquer l'allergie à l'amoxicilline.

Cependant, étant donné qu'au moins 50 % des HM à l'amoxicilline se produisent lors de la première exposition⁵ et que les tests reposant sur la détection des réponses immunitaires humores et/ou cellulaires spécifiques de l'amoxicilline sont négatifs dans la plupart des cas de HM liée

à ce médicament, il est peu probable que ce mécanisme joue un rôle majeur dans la majorité des cas présentant une HM à l'amoxicilline.⁵

La deuxième forme de HM (« pseudo-allergie ») est due aux interactions des médicaments avec les récepteurs des cellules inflammatoires qui peuvent mener à leur activation directe ou à des taux accrus de substances inflammatoires (**Figure 2**).²⁰ Les IgE ou lymphocytes T spécifiques ne sont pas concernés.¹⁰ Puisque ces réactions impliquent généralement des médicaments contenant des structures d'ammonium tertiaire et quaternaire (présentes dans les quinolones par exemple, mais pas dans l'amoxicilline) qui se lient au récepteur GMRGPRX2 (Mas-related G protein coupled receptor X2),²⁰ les réactions d'hypersensibilité à l'amoxicilline sont peu susceptibles d'être médiées par cette voie.

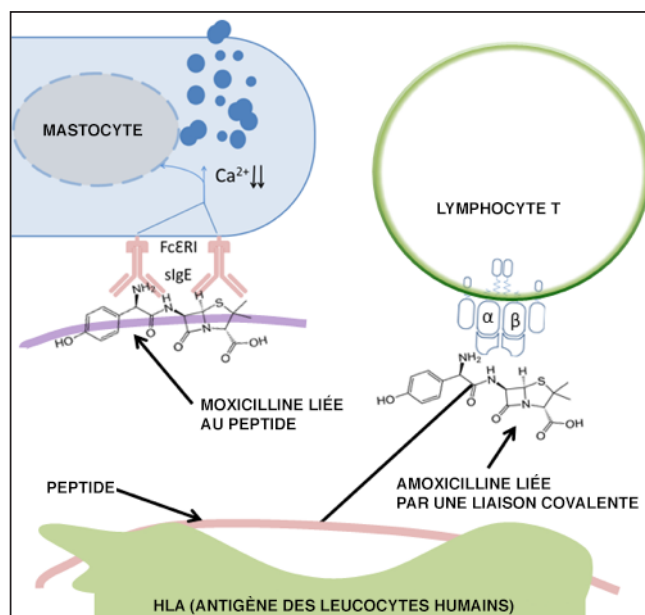


Figure 1. Hypersensibilité médicamenteuse due à la liaison covalente des médicaments avec les protéines; avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.

Enfin, le concept p-i (interaction pharmacologique avec un récepteur immunitaire) représente une activité hors cible des médicaments avec les récepteurs immunitaires (récepteurs des antigènes leucocytaires humains [HLA] ou récepteurs des lymphocytes T [TCR]), qui peut induire des stimulations de type allo-immunitaire peu orthodoxes des lymphocytes T et mener à des réactions HM immédiates/non immédiates même lors de la première exposition. Certaines de ces stimulations p-i ne se produisent que dans les porteurs de quelques allèles HLA et peuvent déclencher des réactions cliniquement graves (**Figure 3**).

Des études récentes semblent indiquer que les réactions d'hypersensibilité à l'amoxicilline se rapportent principalement à la troisième forme de réactions HM.¹⁷ Dans ces cas, on observe une stimulation des cellules immunocompétentes telles que les lymphocytes T et/

ou les cellules inflammatoires par les médicaments, cette stimulation étant induite par le médicament, mais pas nécessairement par l'antigène.¹⁸ Bien qu'elle ne soit pas encore clairement établie pour l'amoxicilline, cette hypothèse est appuyée par plusieurs études sur l'utilisation des bêta-lactamines (antibiotiques) chez l'adulte ainsi que sur d'autres médicaments.¹⁷ Les patients naïfs au médicament (près de 50 % des enfants présentant une réaction des certaines cohortes⁵) répondent souvent par des réactions d'hypersensibilité à l'amoxicilline, un phénomène peu probable selon la classification de Gell et Coombs (forme 1).⁵ De plus, selon un nombre limité de données sur les médicaments, incluant les bêta lactamines chez l'adulte, il semble possible de prédire une hypersensibilité médicamenteuse grâce à l'identification de marqueurs génétiques HLA spécifiques des patients.^{17, 19, 20}

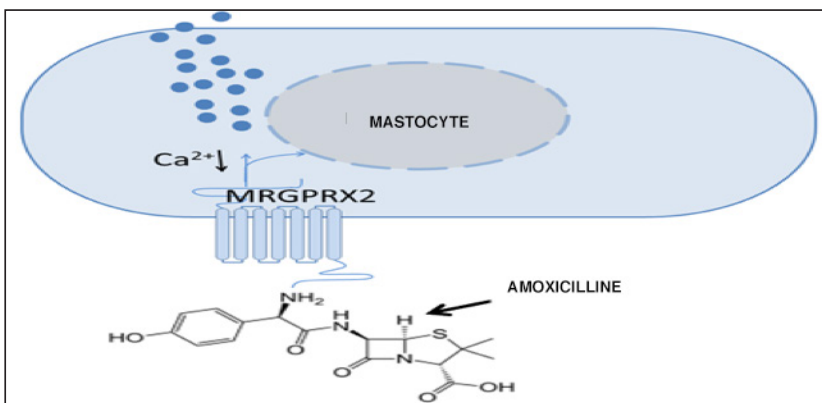


Figure 2. Hypersensibilité médicamenteuse due aux interactions médicamenteuses avec les récepteurs des cellules inflammatoires; avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD

B. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE L'ALLERGIE À L'AMOXICILLINE

Les études démontrent que les réactions immédiates à l'amoxicilline – le plus souvent définies comme des réactions se produisant dans la première heure qui suit l'exposition-- ainsi que les réactions non immédiates ne se manifestent généralement que par des symptômes cutanés. Ces symptômes peuvent être une urticaire, des éruptions cutanées maculaires ou papuleuses, ainsi que des réactions s'apparentant à la maladie sérique (ou SSLR pour « serum sickness-like reactions ») (**Figures 1A, B et C**).^{5,22} Il est intéressant de noter que, selon les études, les antécédents déclarés par les patients manquent de précision et de concordance avec un diagnostic réel d'allergie à la pénicilline.²³

Les réactions bénignes sont limitées à la peau, souvent

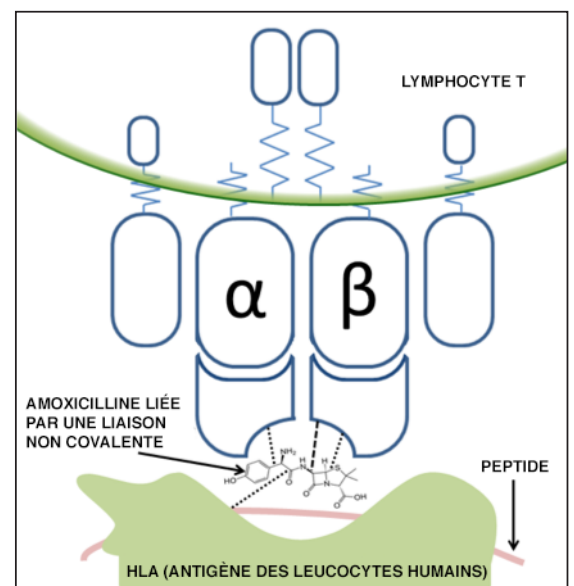


Figure 3. Hypersensibilité médicamenteuse due à l'interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires; avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.

sous forme d'urticaire/ exanthèmes maculopapuleux, ou de cloques, et ne touchent pas les surfaces muqueuses. Les SSLR sont caractérisées par des plaques d'urticaire érythémateuses étendues dont le centre est sombre à ecchymotique, et sont souvent associées à une enflure des mains et des pieds qui apparaît entre 7 et 21 jours après l'exposition au médicament.²⁴ En plus des manifestations cutanées caractéristiques, les patients atteints de SSLR présentent des symptômes tels que fièvre, malaises, lymphadénopathie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, myalgies, céphalées et arthrite symétrique spontanément résolutive.²⁴ De même, dans des cas rares, des infections virales peuvent être associées à une éruption cutanée similaire appelée urticaire multiforme.²⁵ Bien que les SSLR soient de nature bénigne, qui est un critère important, il a été recommandé jusqu'à récemment d'éviter l'amoxicilline dans tout cas de suspicion de SSLR sans effectuer des examens supplémentaires. Plus récemment, la littérature a montré qu'un test de provocation par exposition à une dose du médicament (TPD) peut être utilisé sans danger chez l'enfant (n = 75, âge médian de 2,0 ans) présentant une suspicion de SSLR. Les chercheurs ont pu démontrer que 2,67 % des sujets avaient eu une réaction immédiate positive au TPD, 4 % avaient eu une réaction non immédiate



Figure 1A. Réaction immédiate à l'amoxicilline chez une petite fille de 6 ans dans les 15 minutes suivant un test de provocation à l'amoxicilline; photo avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.



Figure 1B. Réaction non immédiate à l'amoxicilline chez un adolescent de 17 ans 8 heures après un test de provocation à l'amoxicilline; photo avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.



Figure 1C. SSLR chez un bébé de 8 mois après 7 jours de traitement par amoxicilline (la photo montre les lésions hémorragiques et une enflure du poignet); photo avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.

positive au TPD, et parmi les 43 patients qu'ils avaient réussi à joindre, 20 avaient signalé l'utilisation subséquente de l'antibiotique responsable et, chez 25 % de ces patients, des réactions légères et limitées à la peau.²²

Plus rarement, les réactions à l'amoxicilline peuvent prendre la forme d'une anaphylaxie si la réaction d'hypersensibilité implique au moins deux systèmes d'organes ou une hypotension.²⁶ Bien que ces cas représentent une entité importante, leur diagnostic est rarement adéquat. Dans une étude menée par notre groupe, nous avons observé que la majorité des cas adultes et pédiatriques se présentant au service des urgences avec une suspicion d'anaphylaxie due aux antibiotiques ne recevaient pas un diagnostic approprié. Parmi les 18 enfants (40 %) examinés au service des urgences, seulement 10 patients (55,5 %) l'avaient été par un allergologue. Sept enfants sur les dix avaient subi un test cutané, dont un s'était révélé positif à la ceftriaxone par test cutané intradermique. Chez les six enfants dont le test cutané était négatif, deux avaient subi un test de provocation oral à dose progressive, dont un s'était avéré positif à l'amoxicilline (légère réaction cutanée). Chez les adultes présentant une suspicion d'anaphylaxie due aux antibiotiques, seulement 33,3 % avaient été évalués par un allergologue. Parmi ces patients, un test cutané s'était révélé négatif

chez un seul patient et un test de provocation oral à dose progressive chez ce même patient s'était révélé positif au céfadroxil (légère réaction cutanée).²⁷ D'autres manifestations rares sont notamment le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).²⁸ Dans ces cas, l'utilisation ultérieure d'amoxicilline devrait être **évitée** et un diagnostic devrait être établi sur la base des signes cliniques. Certaines études semblent indiquer que le recours à une biopsie cutanée peut confirmer le diagnostic clinique et les tests d'hypersensibilité retardée. En particulier, le test épicutané et le test de transformation lymphoblastique (TTL)²⁹ peuvent s'avérer importants pour valider le diagnostic étiologique, bien que leur validité ne soit pas bien établie.

Le décès causé par l'allergie à l'amoxicilline est extrêmement rare. Le risque d'une anaphylaxie fatale à la pénicilline a été auparavant estimé à environ 1 cas sur 100 000; il est plus élevé chez les patients recevant la pénicilline par voie parentérale que chez les patients la recevant par voie orale.

Il a été supposé que divers facteurs de risque augmentaient le risque d'hypersensibilité à l'amoxicilline. Des données limitées chez les adultes suggèrent que l'allergie aux bêta lactamines est plus fréquente chez la femme.^{31, 32} Certaines co-morbidités, dont

l'immunosuppression et la mucoviscidose, pourraient augmenter le risque d'une hypersensibilité réelle à l'amoxicilline.¹² D'autres facteurs comprennent l'exposition antérieure au médicament concerné, la dose et la durée prolongée du médicament concerné, la voie d'administration (la sensibilisation étant plus importante par voie parentérale et cutanée),³³ et une infection virale concomitante (jusqu'à 100 % des enfants et adolescents infectés par le virus Epstein-Barr ont une éruption cutanée sous amoxicilline).³⁴ Toutefois, l'effet de ces facteurs n'a pas encore été établi chez l'enfant à ce jour.

C. LIMITATIONS DES STRATÉGIES ACTUELLEMENT UTILISÉES POUR DIAGNOSTIQUER L'HYPERSENSIBILITÉ À L'AMOXICILLINE

Le diagnostic de l'hypersensibilité à l'amoxicilline est difficile. L'approche traditionnelle repose sur les tests cutanés intradermiques et s'ils sont négatifs, il est recommandé de réaliser un test de provocation par une exposition au médicament. La validité d'un test est définie par sa capacité à distinguer entre les patients atteints d'une maladie et les patients non atteints.³⁵ Donc, la meilleure façon d'estimer la validité de cette approche est fondée sur les études évaluant la sensibilité et la spécificité du test cutané par rapport à la norme de référence absolue (c.-à-d. le test de provocation

par exposition au médicament). Une évaluation critique des quelques études sur les tests de provocation de tous les cas présentant une suspicion d'allergie médicamenteuse révèle que la validité des tests cutanés disponibles est, au mieux, discutable.^{5, 36} Des études récentes^{5, 36, 37} soulignent que les tests cutanés standardisés disponibles (tests par piqure épidermique et tests intradermiques avec Pre-Pen ou pénicilline G) pour les enfants ont un rôle limité dans le diagnostic des réactions immédiates aux dérivés de pénicilline, avec une sensibilité inférieure à 10 % et une valeur prédictive positive de 30 %.^{5, 36, 37} De plus, il a été conclu que les tests cutanés peuvent donner lieu à un taux de faux positifs allant jusqu'à 80 % des cas pédiatriques qui tolèrent l'antibiotique responsable (bêta-lactamines) lors du test de provocation.³⁶ Les tests cutanés n'ont en outre aucune utilité dans le diagnostic des réactions non immédiates^{38, 39} et dans le cas des bêta-lactamines ne comprenant pas les dérivés de la pénicilline pour lesquels il n'existe aucun test cutané standardisé.⁴⁰

Récemment, la valeur prédictive négative d'une nouvelle trousse d'évaluation de l'allergie à la pénicilline contenant le déterminant allergénique majeur (pénicilloyl-polylysine), un mélange de déterminants mineurs (pénicilline G, pénicilloate, pénilloate) et de l'amoxicilline a été estimée à 98 %.⁴¹ Il est intéressant de noter que les valeurs prédictives

positives et négatives changent lorsque la prévalence de la maladie change. En fait, pour tout test diagnostique, la valeur prédictive positive diminue lorsque la prévalence de la maladie est en baisse tandis que la valeur prédictive négative augmente.⁴²

Une faible prévalence signifie simplement que la personne testée n'a probablement pas la maladie et par conséquent, si l'on se base sur ce seul fait, un résultat négatif du test est probablement correct.⁴² Deux évaluations systématiques récentes font état d'une valeur prédictive positive des tests cutanés chez l'enfant de 33 %, ^{43, 44} et donne donc lieu à un taux élevé de diagnostic inexact et au risque d'un classement erroné.

D. UTILISATION D'UN TEST DE PROVOCATION DIRECT

Bien qu'un TPD soit considéré comme la référence absolue pour le diagnostic,³⁹ il est rarement utilisé dans la pratique en raison du manque de données sur son innocuité et sa précision chez l'enfant. Avant 2016, on estimait qu'un test de provocation sur les enfants présentant une suspicion d'allergie aux antibiotiques sans effectuer de tests cutanés était contraire à l'éthique. Toutefois, des études récentes^{5, 22, 36, 40} ont démontré que chez l'enfant, cette approche est sans danger et éthiquement acceptable dans les cas de réactions bénignes limitées à la peau⁴⁵, y compris les SSLR.²² De plus, puisque les tests cutanés sont négatifs dans plus de 95 % des

cas, un test de provocation oral est finalement nécessaire pour confirmer la tolérance chez la plupart de ces enfants.^{5, 22, 36, 40} Les tests de provocation positifs sont rares, et même lorsque les enfants présentent des signes reproductibles lors des tests, ils correspondent rarement à des symptômes immédiats ou graves.^{5, 22, 36, 40}

Un TPD peut être réalisé avec une dose ou deux doses progressives (10 % de la dose thérapeutique, puis 90 % de la dose thérapeutique 20 minutes plus tard). Nous avons démontré que parmi les enfants présentant des réactions immédiates chez qui un test de provocation avec deux doses était effectué, près d'un tiers réagissait dans les 20 minutes suivant la première dose. Parmi les enfants présentant une réaction non immédiate (survenant plus d'une heure après le test de provocation), près d'un tiers réagissait plus de 24 heures après le test (jusqu'à cinq jours). Toutes les réactions ont été légères.⁵ Par conséquent, il est recommandé de suivre les patients une semaine après un TPD négatif afin de documenter leurs éventuelles réactions tardives. Les tests de provocation devraient être effectués uniquement dans une clinique d'allergie en présence d'un allergologue et/ou de fournisseurs de soins qui ont reçu une formation adéquate et disposent de l'équipement requis pour traiter les réactions indésirables. Après un TPD, l'observation du patient devrait durer au moins une heure et

la réalisation de TPD sur une période plus longue, telle que cinq à sept jours, a également été suggérée.⁴⁶ Toutefois, un test de provocation prolongé expose les patients au risque de survenue d'une résistance bactérienne aux antibiotiques et rend donc inefficace l'utilisation ultérieure des antibiotiques.⁴⁷ En outre, des études récentes semblent indiquer qu'un test de provocation prolongé est peu utile chez les patients présentant une suspicion d'allergie aux antibiotiques.⁴⁸ Elles montrent également que la grande majorité des cas de réactions non immédiates peut être détectée par un test de provocation réalisé sur une seule journée.⁴⁹ Il est également possible que, dans certains cas, le diagnostic d'une allergie aux antibiotiques en présence d'une infection puisse être associé à l'interaction entre une infection virale et l'antibiotique.⁵⁰⁻⁵² Il convient de noter que, selon les rapports, la valeur prédictive négative d'un TPD est de 89 % (49 cas sur 55) et 10 % des cas (6 cas sur 55) ayant un TPD négatif développent de légères réactions cutanées lors d'une utilisation ultérieure.⁵

La plupart des données concernant l'utilisation d'un TPD pour diagnostiquer une allergie à l'amoxicilline/à la pénicilline reposent sur des études pédiatriques,^{5, 22, 36} Quelques études menées plus récemment en nombre limité suggèrent que cette approche pourrait être utilisée chez les adultes présentant des éruptions cutanées bénignes. Dans une étude menée sur 156

adultes, 2,6 % des patients ont réagi à un TPD. Il est intéressant de noter que presque 10 % des patients ont également réagi au placebo.⁵³ De même, dans une petite étude rétrospective sur vingt adultes ayant des antécédents d'éruption cutanée bénigne, des symptômes somatiques bénins, ou des antécédents inconnus associés à la dernière exposition à la pénicilline remontant à plus d'une année avant l'évaluation, aucun des patients n'a développé de réactions d'hypersensibilité immédiate ou tardive.⁵⁴

E. DÉFINITION DES PATIENTS À FAIBLE RISQUE

Il est essentiel de définir les patients à faible risque de présenter une vraie sensibilité à l'amoxicilline, car il est probable que ces patients profitent d'un test de provocation direct. Une étude multicentrique réalisée en Australie a démontré que la définition optimale d'antécédents d'allergie à la pénicilline à faible risque chez des patients de 16 ans et plus est une éruption cutanée bénigne, immédiate ou tardive, survenant au moins une année avant l'évaluation.⁵⁵ Dans une autre étude américaine, des patients de cinq ans ou plus, présentant une réaction uniquement cutanée ou de nature inconnue (> 1 an chez les patients âgés de 5 à 17 ans; > 10 ans chez les patients de 18 ans ou plus) ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour subir des tests cutanés ou un test de provocation direct avec deux doses. Tous les enfants ayant moins de cinq ans (n=13) ont

subi un test de provocation direct, et les patients ayant des antécédents de réaction extracutanée ont subi des tests cutanés. Selon les conclusions de cette étude, parmi les sujets âgés de 5 à 17 ans, les patients à faible risque étaient ceux qui ne présentaient que des réactions cutanées survenues au moins un an avant l'évaluation, alors que parmi les sujets de 18 ans et plus, les patients à faible risque étaient ceux ayant signalé uniquement des réactions cutanées survenues au moins dix ans avant l'évaluation.⁵⁶ Enfin, une autre étude australienne a développé un modèle statistique permettant de définir les critères de faible risque pour les tests de provocation directs à l'amoxicilline.⁵⁷ Cette étude a défini les patients présentant un score total inférieur à 3 comme étant des sujets à faible risque avec une valeur prédictive négative de 96 %. Les critères majeurs comprenant ce score de risque incluaient un épisode allergique survenu cinq ans plus tôt ou moins (2 points) et une anaphylaxie/un angio-œdème ou une réaction cutanée indésirable grave (RCIG) (2 points); le critère mineur (1 point), incluait le besoin ou non d'un traitement pour un épisode allergique.⁵⁷

F. RÉACTIVITÉ CROISÉE

Les bêta-lactamines appartenant à la classe des pénicillines possèdent une seule chaîne latérale R1. Cette chaîne latérale R1 est identique entre la pénicilline et la céphalosporine, ainsi qu'entre les céphalosporines. Elle

expliquerait la réactivité croisée selon une étude démontrant les pénicillines structurellement similaires partagent la même spécificité de l'IgE.⁵⁸

Selon les rapports, 2 % des patients présentant des réactions positives aux multiples réactifs de test cutané à la pénicilline sont sensibilisés aux céphalosporines.⁵⁹ Il a également été démontré que les patients allergiques à l'amoxicilline devraient éviter la prise de céphalosporines ayant des chaînes latérales R identiques (céfadroxil, cefprozil et céfatrizine) ou les recevoir par un traitement rapide d'induction de la tolérance au médicament.⁶⁰ Il faut noter que la céfazoline possède une seule chaîne latérale et une très faible réactivité croisée avec la pénicilline. Il n'existe aucune réactivité croisée immunologique ou clinique entre la pénicilline et l'aztréonam de la classe des monobactames.⁶¹

On dispose de données probantes à l'appui de l'utilisation sûre de presque toutes les céphalosporines de première génération chez les patients présentant une allergie à la pénicilline ou à l'amoxicilline. Les patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline sont généralement à haut risque de réaction allergique et pourraient développer une réaction allergique aux céphalosporines par hasard, mais le risque est comparable à celui de la prise d'un antibiotique sulfamidé.⁶¹ Le risque attribuable à une

réactivité allergique croisée entre la pénicilline et les céphalosporines, pour presque toutes les céphalosporines possédant des chaînes latérales similaires à celles de la pénicilline, est donc pratiquement nul.⁶¹

F. CONCLUSION

L'amélioration du diagnostic d'hypersensibilité à l'amoxicilline chez l'enfant et la réduction du risque de classement erroné sont fondamentales. Jusqu'à récemment, les investigations sur l'allergie recommandées pour évaluer une suspicion de réactions allergiques à l'amoxicilline chez l'enfant reposaient sur les données issues des adultes et comprenaient des tests cutanés ainsi qu'un TPD en cas de résultat négatif.⁴ Toutefois, compte tenu des études pédiatriques qui ont démontré le peu de sensibilité des tests cutanés, les taux élevés de faux positifs, la faible valeur prédictive positive, et compte tenu de la nature légère de la plupart des réactions survenant au cours des TPD, on a récemment noté un changement de paradigme dans l'algorithme diagnostique des réactions cutanées bénignes en faveur d'un TPD direct. La situation pourrait être différente chez les adultes qui sont exposés à un risque plus élevé de réactions, bien que certaines études aient rapporté des résultats favorables chez les adultes ainsi qu'avec l'utilisation des TPD.⁵³ Sur la base des données probantes publiées à ce jour,

un TPD peut être utilisé chez les cas pédiatriques présentant des lésions cutanées non vésiculaires, mais davantage d'études sont nécessaires pour établir la meilleure stratégie diagnostique chez les adultes.

Références

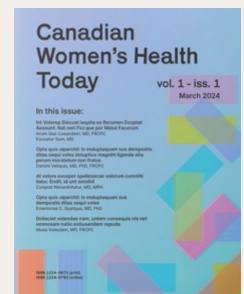
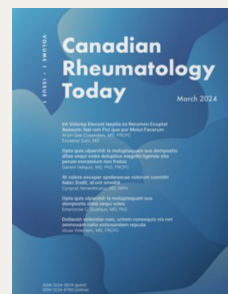
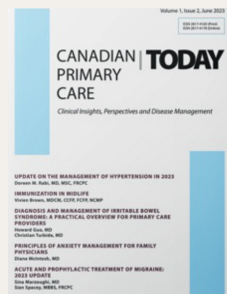
1. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(4):405-410.
2. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Demographic Influences on Antibiotic Prescribing for Pediatric Acute Otitis Media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011.
3. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(3):195-203.
4. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):CD000219.
5. Mill C, Primeau MN, Medoff E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):e160033.
6. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. beta-lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy.* 2013;11(1):2.
7. Mattingly TJ, 2nd, Fulton A, Lumish RA, et al. The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1649-1654 e1644.
8. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med.* 2000;9(8):722-726.
9. Kraemer MJ, Caprye-Boos H, Berman HS. Increased use of medical services and antibiotics by children who claim a prior penicillin sensitivity. *West J Med.* 1987;146(6):697-700.
10. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(1):95.
11. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):904-910.
12. Abrams E, Netchiporouk E, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. Antibiotic Allergy in Children: More than Just a Label. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(2):103-112.
13. Abrams EM, Ben-Shoshan M. Should testing be initiated prior to amoxicillin challenge in children? *Clin Exp Allergy.* 2019;49(8):1060-1066.
14. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673-680.

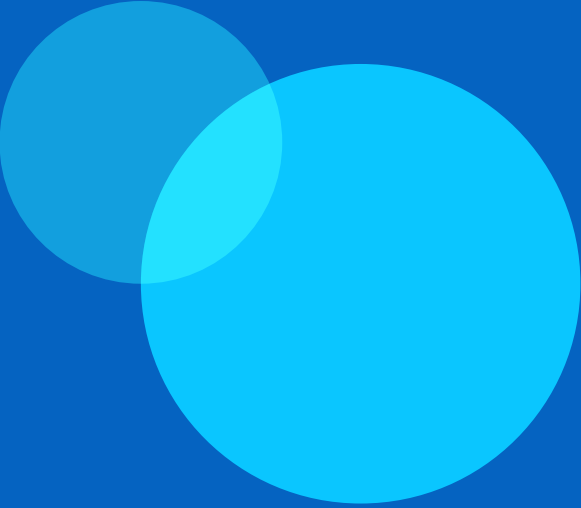
15. Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1905-1912.
16. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1254-1260.
17. Illing PT, Mifsud NA, Purcell AW. Allotype specific interactions of drugs and HLA molecules in hypersensitivity reactions. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:31-40.
18. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457-1471.
19. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):701-707.
20. Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. *AIDS*. 2006;20(9):1269-1274.
21. Nicoletti P, Carr DF, Barrett S, et al. Beta-lactam-induced immediate hypersensitivity reactions: A genome-wide association study of a deeply phenotyped cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
22. Delli Colli L, Gabrielli S, Abrams EM, et al. Differentiating between beta-Lactam-Induced Serum Sickness-Like Reactions and Viral Exanthem in Children Using a Graded Oral Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020.
23. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad Pediatr*. 2017;17(3):251-255.
24. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;26(6):467-475.
25. Starnes L, Patel T, Skinner RB. Urticaria multiforme--a case report. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):436-438.
26. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med*. 2006;47(4):373-380.
27. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(1):3-12.
28. Rodriguez-Martin S, Martin-Merino E, Lerma V, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among new users of different individual drugs in a European population: a case-population study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):237-246.
29. Belper MT, Michavila A, Bobolea I, Feito M, Bellon T, Quirce S. Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(1):83-95.
30. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):1172-1173.
31. Schlosser KA, Maloney SR, Horton JM, et al. The association of penicillin allergy with outcomes after open ventral hernia repair. *Surg Endosc*. 2020.
32. Li PH, Siew LQC, Thomas I, et al. Beta-lactam allergy in Chinese patients and factors predicting genuine allergy. *World Allergy Organ J*. 2019;12(8):100048.
33. Liang EH, Chen LH, Macy E. Adverse reactions associated with penicillins, carbapenems, monobactams, and clindamycin: A retrospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019.
34. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51(2):154-162.
35. Leon G. *Epidemiology*. Vol 4 Philadelphia: Saunders; 2009.
36. Ibanez MD, Rodriguez Del Rio P, Lasa EM, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: From clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):235-244 e233.
37. Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin Does Not Reliably Predict Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):676-683.
38. Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2012.
39. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy*. 2013;68(8):1057-1064.
40. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):724-727.
41. Solensky R, Jacobs J, Lester M, et al. Penicillin Allergy Evaluation: A Prospective, Multicenter, Open-Label Evaluation of a Comprehensive Penicillin Skin Test Kit. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1876-1885 e1873.
42. Loong TW. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. *BMJ*. 2003;327(7417):716-719.
43. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med*. 2016;128(6):557-562.
44. Marrs T, Fox AT, Lack G, du Toit G. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):583-588.
45. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199.
46. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):375-380.e371.
47. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health*. 2017;10(4):369-378.
48. Van Gasse AL, Ebo DG, Chiriac AM, et al. The Limited Value of Prolonged Drug Challenges in Nonimmediate Amoxicillin (Clavulanic Acid) Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2225-2229 e2221.
49. Garcia Rodriguez R, Moreno Lozano L, Extremera Ortega A, Borja Segade J, Galindo Bonilla P, Gomez Torrijos E. Provocation Tests in Nonimmediate Hypersensitivity Reactions to beta-Lactam Antibiotics in Children: Are Extended Challenges Needed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):265-269.
50. Mill C, Primeau MN, Medoff E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033.
51. De Shryver S NE, Ben-Shoshan M. Severe Serum Sickness-Like Reaction: Challenges in Diagnosis and Management. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research* 2015;6(3):3.
52. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411-418.
53. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraorau D, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):236-243.
54. Kuruvilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):57-61.
55. Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, et al. Multicenter Australian Study to Determine Criteria for Low- and High-Risk Penicillin Testing in Outpatients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):681-689 e683.
56. Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2163-2170.
57. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745-752.
58. Baldo BA, Pham NH, Weiner J. Detection and side-chain specificity of IgE antibodies to flucloxacillin in allergic subjects. *J Mol Recognit*. 1995;8(3):171-177.
59. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183-198.
60. Ledford DK. Cephalosporin Side Chain Cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):1006-1007.
61. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):72-81 e71.



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.





ACTUALITÉ EN ALLERGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

CAIT

VOLUME 1 | NUMÉRO 2

INTÉRESSÉ DE PARTICIPER?

DES COMMENTAIRES?

VEUILLEZ COMMUNIQUER AVEC NOUS À :
INFO@CATALYTICHEALTH.COM

POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR LES PROCHAINS
NUMÉROS, VEUILLEZ VISITER

CANADIANALLERGYANDIMMUNOLOGYTODAY.CA

