



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Quels examens devraient être réalisés lors d'une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant ?

Which assessment should be made for children with a suspicion of allergy to beta-lactams in children?

M. Thimmesch*, K. El Abd

Centre pédiatrique d'allergologie, CHC Clinique du MontLégia, 4000 Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 31 août 2020

Accepté le 22 octobre 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Allergie aux bêta-lactamines

Enfant

Intradermoréaction

Test de provocation

RÉSUMÉ

Objectif. – Évaluer une prise en charge simplifiée d'une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines prises par voie orale chez l'enfant.

Méthode. – Nous avons réalisé une étude rétrospective basée sur des données collectées prospectivement entre février 2016 et mars 2019. Tous les patients ont bénéficié d'un prick-test et d'un dosage des IgE spécifiques. Un test de provocation orale (TPO) d'une durée de 3 jours a ensuite été réalisé chez les enfants rapportant des réactions bénignes et/ou non immédiates. Les intradermoréactions (IDR) n'ont été réalisées que lorsque la réaction était sévère ou après un TPO positif. Les patients considérés comme non allergiques ont été contactés un an plus tard pour déterminer s'ils avaient repris et toléré l'antibiotique depuis le bilan.

Résultats. – Cent vingt cinq patients de moins de 17 ans ont été inclus dans l'étude, et un TPO a été réalisé chez 124 patients. Le prick-test n'a été positif que chez un seul patient qui rapportait une réaction anaphylactique de grade 2 et tous les dosages d'IgE sériques spécifiques se sont révélés négatifs. Des IDR ont été effectuées chez 7 patients, dont seulement 2 ont réagi. Le TPO a été positif pendant ou dans les heures suivant le TPO chez 2 patients. Cent dix-sept patients considérés comme non allergiques ont été contactés 1 an plus tard, dont 56 avaient repris l'antibiotique, et dont 4 rapportaient une récurrence d'éruption. Sur ces 4 patients, 3 ont repris le même antibiotique par la suite et l'ont bien toléré.

Conclusion. – De nombreux enfants présentent une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines. Cependant, cette allergie est très souvent réfutée après un TPO. Les IDR ne devraient être réalisées que dans certaines situations à risque élevé.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objective of the study. – To evaluate a simplified management for suspected allergy to oral beta-lactams in children.

Methods. – We carried out a retrospective study based on data collected prospectively from February 2016 to March 2019. Prick-tests and specific IgE determinations were performed in all children. Subsequently, a 3-day oral challenge test (OCT) was performed in children reporting benign and/or delayed reactions. Intradermal tests (IDT) were performed only when the reaction was severe or after a positive OCT. Subsequently, the patient was recalled one year later to determine if he had taken again and tolerated the drug since the work-up.

Keywords:

Beta-lactams allergy

Children

Intradermal test

Drug challenge/provocation test

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : matthieu.thimmesch@gmail.com (M. Thimmesch).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.10.004>

1877-0320/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Results. – One hundred and twenty five patients younger than 17 years were included in the study, 124 of whom completed an OCT. The prick-test was positive in one child only with a grade 2 anaphylactic reaction and the specific IgE determinations were all negative. IDT were performed in 7 children, but were positive in only 2 patients. OCT was positive during or within a few hours of the test in only 2 patients. One hundred and seventeen patients diagnosed non allergic to beta-lactams were recalled 1 year later. Fifty-six had taken again the antibiotic, 4 of whom reported a relapse of eruption. However, 3 of these 4 patients tolerated a subsequent treatment with the suspected beta-lactam.

Conclusion. – Beta-lactam allergy is suspected in numerous children. However, this allergy is rarely confirmed after OCT. IDT should be performed only in some cases with higher risk.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les suspicions d'allergie aux bêta-lactamines sont fréquentes chez l'enfant et on estime que 10 % de la population pédiatrique seraient allergiques à ces antibiotiques. Les réactions rapportées sont le plus souvent bénignes, survenues durant la petite enfance, et généralement suivies d'une éviction de la/des bêta-lactamine(s) en cause, conduisant à la prescription d'une antibiothérapie moins bien adaptée aux pathologies usuelles de l'enfant. Classiquement, l'évaluation d'une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines comprend la réalisation de prick-tests, d'intradermoréactions (IDR), puis d'un test de provocation orale (TPO) [1–3]. Cependant, certaines études démontrent que, chez les enfants rapportant une réaction peu sévère, un TPO pourrait être réalisé sans que soient effectués des tests cutanés préalables (IDR notamment) [4–7]. Dans cette étude, nous rapportons notre expérience où les IDR n'ont été réalisées que dans certains cas considérés comme à risque élevé d'allergie aux bêta-lactamines et montrant que, très souvent, la suspicion d'allergie aux bêta-lactamines peut être infirmée sans la réalisation de ces tests douloureux.

2. Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude prospective unicentrique dans notre hôpital, de février 2016 à mars 2019, sur base de données collectées prospectivement. Mais, étant donné que l'étude n'a pas été approuvée initialement par le comité d'éthique, nous ne pouvons la considérer que comme une étude rétrospective. Les patients avaient été adressés en consultation pour une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines, diagnostiquée aux urgences pédiatriques, en consultation chez le médecin traitant ou en hospitalisation. Ont été inclus les patients âgés de 0 à 18 ans avec une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines utilisées par voie orale (amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, céfadroxil et céfuroxime), et exclus les patients qui présentaient une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines utilisées seulement par voie intraveineuse ou à d'autres familles d'antibiotiques. Après une anamnèse complète et un examen clinique, l'enfant a bénéficié d'un dosage des IgE spécifiques et de prick-tests, indépendamment de la nature et la chronologie de la réaction initiale, bien que ces deux tests soient habituellement réalisés uniquement lors de réaction évoquant une hypersensibilité immédiate. Les prick-tests ont été réalisés avec les formes buvables des antibiotiques pour des raisons pratiques. En cas de positivité, le prick-test a été contrôlé avec la solution injectable par voie intraveineuse aux dilutions recommandées [8]. Le prick-test a été considéré comme positif lorsque la papule représentait au moins la moitié de la papule du témoin positif et au minimum 3 mm. Si l'enfant avait présenté des signes de réaction anaphylactique d'un grade 2, 3 ou 4, des IDR ont été réalisées, avant le TPO, avec l'antibiotique suspecté ainsi qu'avec d'autres bêta-lactamines de la même classe et d'autres classes afin d'évaluer la possibilité de réactions croisées [8]. Les IDR ont été lues à 20 minutes, 2 jours et 7 jours. Les

critères de positivité ont été une majoration de 3 mm par rapport à la papule d'injection. Les IDR avec les déterminants majeurs et mineurs n'ont pas été effectuées étant donné l'impossibilité de les acquérir dans notre hôpital. Les dosages des IgE spécifiques (Pénicilloyl G, Pénicilloyl V, Ampicilloyl, Amoxicilloyl et Cefaclor) ont été considérés comme positifs pour des valeurs $\geq 0,35$ kU/L. Si l'enfant rapportait des réactions initiales bénignes à modérément sévères ($\leq$ anaphylaxie de grade 1 ou réaction retardée), et si les prick-tests et les dosages des IgE sériques spécifiques étaient négatifs, un TPO était alors réalisé avec la bêta-lactamine suspecte, sans IDR préalables. Lors de ce TPO, l'enfant recevait l'antibiotique en 3 à 4 doses. L'amoxicilline et le céfadroxil étaient le plus souvent administrés en 3 doses (1/100, 1/3 et 2/3 de la dose journalière), tandis que l'amoxicilline + acide clavulanique et le céfuroxime étaient administrés en 4 doses (1/100, 15 %, 35 % et 50 % de la dose journalière) pour des raisons de tolérance digestive. La dose journalière de l'amoxicilline était de 50 mg/kg/jour, celle de l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique de 40 mg/kg/jour, celle du céfadroxil et du céfuroxime de 30 mg/kg/jour. L'administration des doses était espacée de 45 à 60 minutes. Si l'enfant ne présentait pas de symptômes 2 heures après la dernière dose, il était autorisé à rejoindre son domicile et l'antibiotique était poursuivi durant 48 h à la dose journalière habituelle, pour une durée totale de 3 jours de traitement. Si elles n'avaient pas été effectuées avant le TPO, des IDR étaient réalisées chez les enfants rapportant une réaction évoquant une possible allergie pendant le TPO ou dans les heures et les jours suivants, et une alternative de traitement était recherchée par TPO avec d'autres bêta-lactamines. Certains patients ont également bénéficié de tests de laboratoire plus poussés, tels que le test d'activation des basophiles (TAB) et le test de transformation lymphoblastique (TTL). Chaque patient a été recontacté par téléphone 1 an plus tard afin d'évaluer si l'enfant avait repris l'antibiotique dans l'intervalle et s'il avait présenté des symptômes.

Les données ont été enregistrées sur un fichier EXCEL (Microsoft 2013). Pour l'analyse descriptive, les résultats ont été présentés sous forme de moyenne et écart-types pour les variables quantitatives et sous forme de fréquence (pourcentage) pour les variables qualitatives. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel EXCEL (Microsoft 2013).

3. Résultats

Au total, 125 patients âgés de 7 mois à 17 ans ont été inclus dans notre étude, dont 43 (34,5 %) étaient des garçons. L'ensemble des données est indiqué dans le [Tableau 1](#). Quatre-vingt-quatorze patients (75 %) présentaient une suspicion d'allergie à l'amoxicilline, 25 (20 %) à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, 3 (2,5 %) au céfadroxil et 3 (2,5 %) au céfuroxime. Soixante-six (53 %) avaient déjà pris l'antibiotique suspect antérieurement et 59 (47 %) le prenaient pour la première fois. Quatorze patients avaient présenté une réaction immédiate et 111 une réaction retardée. Cent dix-neuf patients rapportaient une éruption cutanée, 4 des sibilants

Tableau 1
Caractéristiques de la population étudiée.

	Population n = 125
Genre masculin (%)	43 (34,5 %)
Âge moyen (moyenne $\pm$ écart type) au moment du TPO	4,5 ans ($\pm$ 3,6)
Délai entre la réaction et le TPO < 1 an	81 (65 %)
Symptômes d'éruption (%)	119 (95 %)
Symptômes d'asthme (%)	4 (3 %)
Symptômes digestifs (%)	3 (2,4 %)
Symptômes autres (%)	3 (2,4 %)
Antibiotique amoxicilline (%)	94 (75 %)
Antibiotique amoxicilline + acide clavulanique (%)	25 (20 %)
Antibiotique céfadroxil (%)	3 (2,5 %)
Antibiotique céfuroxime (%)	3 (2,5 %)
Délai de réaction < 1 h	14 (11 %)
Délai de réaction > 1 h	111 (89 %)
Prise antérieure de l'antibiotique (%)	66 (53 %)
Positivité des prick-tests (%)	1/125 (0,8 %) (céfuroxime)
Positivité des IgE spécifiques (%)	0 (0 %)
Nombre d'IDR réalisées (%)	7 (5,5 %)
Nombre d'IDR réalisées avant TPO (%)	2/7 (29 %)
Nombre d'IDR réalisées après TPO (%)	5/7 (71 %)
Nombre de TPO (%)	124/125 (99,2 %)
Nombre de TPO positifs (%)	4/124 (3,2 %)
Nombre de patients ayant repris l'antibiotique (%)	56/117 (47,9 %)
Nombre de patients ayant eu une réaction après avoir repris l'antibiotique (%)	4/56 (7,1 %)

dont 3 associés à une éruption, 3 des symptômes digestifs dont 1 associé à une éruption et 3 d'autres symptômes (gingivite, arrêt cardiaque-pulmonaire).

Les prick-tests n'ont été positifs que chez un seul enfant, pour le céfuroxime. Il avait présenté une réaction anaphylactique de grade 2, avec urticaire diffus et crise d'asthme, quelques minutes après la prise de cet antibiotique. Les dosages des IgE spécifiques ont tous été négatifs. Des IDR ont été effectuées chez 7 patients, dont 5 avant et 2 après le TPO. Elles ont été positives chez 2 patients. Le premier patient était le seul patient qui avait un prick-test positif pour le céfuroxime. Les IDR ont été réalisées avant le TPO et ont été positives pour l'amoxicilline à la concentration de 0,25 mg/ml (Fig. 1). Concernant le deuxième patient, l'IDR a été positive 2 h après la dernière injection pour l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique aux doses de 2,5 mg/ml et 25 mg/ml. Les données détaillées concernant les 7 patients chez lesquels ont été effectuées des IDR sont indiquées dans le Tableau 2.

La tryptase a été mesurée à 8 reprises lors de la réaction initiale aux urgences et n'a été augmentée de manière significative que pour 3 patients, sachant que ces 3 patients ont tous eu un TPO négatif par la suite. Avant le TPO, un test d'activation des basophiles a été réalisé chez 2 patients, chez lesquels il a été négatif. Un TTL pour l'amoxicilline a été réalisé chez 2 patients qui avaient présenté une récurrence d'éruption après le TPO. Les résultats ont été non contributifs.

Un TPO avec l'antibiotique présumé responsable de l'allergie a été effectué chez 124 patients (99,2 %), d'âge moyen 4,5 ans. Le TPO n'a pas été réalisé chez un enfant chez lequel le prick-test avait été positif pour le céfuroxime et les IDR positives pour l'amoxicilline, et chez lequel les parents ont refusé de faire effectuer un TPO au céfadroxil. Les TAB pour l'amoxicilline, la céfazoline, le céfuroxime et la ceftriaxone ont été négatifs pour ce patient.

Le délai entre la réaction et la réalisation du TPO a été de moins de 1 an pour 81 des 124 patients (65 %). Quatre de ces 81 enfants (4,8 %) ont présenté une réaction lors du TPO ou les heures qui ont suivi le TPO. Un seul patient a réagi immédiatement après le début du TPO, avec une sensation de démangeaison cutanée et de la toux, 2 patients ont présenté une éruption urticaire dans les



Fig. 1. IDR positive pour l'amoxicilline à la concentration de 0,25 mg/ml (I).

5 heures qui ont suivi le début du TPO et 1 patient a présenté un prurit isolé 12 h après le début du TPO. Parmi ces 4 patients, 2 dont les symptômes étaient peu clairs, ont bénéficié d'un deuxième TPO réalisé en double aveugle en deux jours, qui a été négatif chez l'un des patients et positif chez l'autre patient, avec des démangeaisons et un malaise durant la prise de l'antibiotique et la prise du placebo. Les symptômes se sont résolus spontanément après la fin du TPO. La tryptase au moment de la réaction n'a pas été augmentée. Ces 2 patients n'ont pas été considérés comme allergiques à l'antibiotique. Des IDR, réalisées chez le 3^e patient, ont été positives pour l'amoxicilline + acide clavulanique. Cet enfant a par la suite bénéficié d'un TPO avec le céfuroxime, qui a été parfaitement toléré. Le dernier patient n'a pas voulu réaliser d'autres investigations. Enfin, deux autres patients ont présenté des symptômes digestifs isolés transitoires et spontanément résolutifs, et ont pu poursuivre leur TPO. Au final, un diagnostic d'allergie à une ou plusieurs bêta-lactamines a été confirmée chez 3 patients seulement, sur la positivité des IDR ou du TPO.

Cent dix-sept des 122 patients non allergiques (95,9 %) ont répondu lors de l'appel 1 an plus tard, dont 56 (47,9 %) avaient repris l'antibiotique incriminé. Quatre de ces derniers (7,1 %) rapportaient une nouvelle réaction cutanée au traitement. Un de ces 4 patients a de nouveau pris le même antibiotique et n'a plus réagi. Chez un second patient, ont été réalisées des IDR, un TTL et un 2^e TPO durant 7 jours. Les résultats se sont révélés négatifs. Concernant le 3^e patient, étant donné une tryptase élevée lors de la réaction, et bien qu'il rapportait une réaction retardée, un TTL et un 2^e TPO se sont également révélés négatifs. Le dernier patient n'a pas souhaité réaliser d'autres investigations. Cinq patients avec une suspicion d'allergie à l'amoxicilline + acide clavulanique, ont repris de l'amoxicilline sans symptômes.

Tableau 2

Données des patients ayant réalisé des IDR.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Sexe	F	M	M	F	F	G	F
Âge réaction	3,4 ans	15,7 ans	0,8 ans	8,3 ans	10 ans	2,1 ans	9,5 ans
Antibiotique	Amoxiclav	Céfuroxime	Amoxicilline	Amoxicilline	Amoxiclav	Amoxiclav	Amoxicilline
Type de réaction	Éruption et sibilants	Éruption et sibilants	Éruption et sibilants	Arrêt cardio-respiratoire	Éruption	Éruption	Éruption et sibilants
Délai de réaction	5 minutes	5 minutes	30 minutes	4 jours	1 jour	1 jour	2 jours
Prise antérieure de l'antibiotique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Prick test	Négatif	+ Céfuroxime	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
IDR	Négatif	+ amoxicilline	Négatif	Négatif	Négatif	+ amoxiclav	Négatif
IDR avant ou après TPO	Avant	Avant	Avant	Avant	Après	Après	Avant
RAST	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Test de laboratoire	Non réalisé	TAB négatif	Non réalisé	TAB négatif	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
Âge TPO	3,9 ans	/	1 ans	8,4 ans	11 ans	3 ans	10,2 ans
Réaction lors du TPO	Non	Non réalisé	Non	Non	oui (prurit et malaise après 1 h)	Urticaire 5 h après	Non
Reprise par la suite	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Attitude	/	Refus TPO Céfadroxil	/	/	TPO double aveugle: + placebo	TPO Céfuroxime négatif	/

4. Discussion

Notre étude a donc inclus 125 patients, dont seulement 7 ont nécessité la réalisation d'IDR. Cent vingt-quatre patients ont bénéficié d'un TPO et un diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines n'a été confirmé, sur la positivité des IDR ou des TPO, que chez 3 patients seulement. Le rappel téléphonique des patients considérés comme non allergiques aux bêta-lactamines a permis d'établir que 4 de ces patients rapportaient une récurrence d'éruption lors d'une nouvelle prise de l'antibiotique, mais que cet antibiotique était toléré par 3 de ces 4 patients lors d'un traitement ultérieur.

La suspicion d'allergie aux bêta-lactamines est fréquente en pédiatrie et représente un motif régulier de consultation. Les réactions les plus souvent rapportées sont des éruptions maculopapuleuses sans signes de gravité, survenues pendant la première ou la deuxième semaine du traitement antibiotique. Le diagnostic est posé la plupart du temps par le parent de l'enfant, sans confirmation médicale, et l'antibiotique est évité à vie [1]. Cependant, avec l'émergence de germes résistants, il devient indispensable de confirmer ou d'infirmer cette suspicion d'allergie afin d'éviter de prescrire des antibiotiques moins adaptés lors de pathologies infectieuses mineures. La prise en charge de la suspicion d'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant est souvent calquée sur la prise en charge chez les adultes, chez lesquels l'allergie est plus souvent confirmée et les réactions sont plus sévères. La prise en charge classique associe prick-tests, IDR et TPO [2]. Cependant, chez l'enfant, cette suspicion d'allergie est rarement confirmée et les dernières recommandations ne préconisent pas de réaliser les IDR de façon systématique [3,9].

La première étape de la prise en charge dépend de l'anamnèse. Il est important de distinguer les réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Les réactions immédiates se manifestent dans les minutes et jusqu'à 1 heure après la prise de l'antibiotique. Les signes cliniques sont l'urticaire, l'œdème de Quincke, le bronchospasme, les vomissements et le choc anaphylactique. Les réactions retardées surviennent dans un délai classique de deux semaines, avec parfois des délais de 6 semaines pour certaines toxidermies médicamenteuses tel, par exemple, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) [10].

Les prick-tests peuvent être réalisés avec peu de risques chez l'enfant. Les taux reportés de réactions anaphylactiques sont faibles, variant de 0,3 % à 1,2 % [9]. Il n'y a cependant pas de lignes de conduite spécifiques concernant leur réalisation chez l'enfant. Les prick-tests sont surtout utiles lors des réactions immédiates, tandis que les IDR peuvent se révéler utiles lors de réactions immédiates ou retardées (lecture à 20 minutes, 2 jours et 7 jours), sachant toutefois que les IDR sont parfois difficiles à réaliser chez le jeune enfant et sont douloureuses [10]. Les concentrations habituelles maximales recommandées pour les prick-tests et les IDR sont de 20 mg/ml pour les pénicillines et de 2 mg/ml pour les céphalosporines [8]. Si les IDR sont négatives, il faut poursuivre la prise en charge par la réalisation d'un TPO, compte-tenu du nombre élevé de faux négatifs. La réalisation des IDR est contre-indiquée lors d'une toxidermie sévère (Stevens-Johnsson, Lyell, DRESS). Dans l'étude de Zambonino et al., sur un total de 783 patients, 62 (7,92 %) se sont révélés allergiques. Seuls 4 patients avaient des IDR positives dont 2 lors d'une réaction immédiate et 2 lors d'une réaction retardée. L'allergie a été confirmée par une positivité des dosages des IgE spécifiques pour 2 patients et du TPO chez 56 patients. La durée totale du TPO était de 3 jours [3]. Dans l'étude de Mill et al., sur 818 patients, 48 ont présenté une réaction après la réalisation d'un TPO en 2 doses (10 %–90 %). Dix-sept patients avaient présenté une réaction immédiate durant le test et 31 avaient présenté une réaction retardée. Les IDR, réalisées 2–3 mois après le test, ne se sont révélées positives que pour un seul patient [11]. Dans notre étude, seulement 2 patients ont eu des IDR positives, dont 1 lors d'une réaction immédiate et 1 lors d'une réaction retardée. Certaines études ont également démontré que, malgré des IDR positives, les patients pouvaient tolérer les TPO. Dans l'étude de Caubet et al., sur 88 patients, 11 avaient des IDR positives, tandis que seulement 6 avaient réagi lors du TPO, dont 4 avec des IDR positives et 2 avec des IDR négatives [12]. Les patch-tests sont parfois utilisés comme dans l'étude de Lezmi et al., où 12 patients avaient des patch-tests positifs et ont permis de confirmer une allergie à une bêta-lactamine [13]. Nous n'en avons pas utilisé ces tests, non disponibles dans notre service.

Lors d'une réaction allergique sévère, de tests cutanés négatifs et de réticences à réaliser un TPO, le bilan peut être complété par

des tests de laboratoire. Le dosage des IgE spécifiques (Pénicilloyl G, Pénicilloyl V, Ampicilloyl, Amoxicilloyl et Cefaclor) peut parfois être utile lors de réactions immédiates, mais sa sensibilité assez faible [5]. Dans l'étude de Zambonino et al., sur les 62 patients considérés comme allergiques après un bilan complet, seuls 2 avaient des dosages des IgE spécifiques positifs [3]. Ces dosages ont été négatifs chez tous les enfants de notre étude. Le TAB est plus souvent réalisé lors d'une réaction immédiate et le TTL lors de réactions retardées. Chez l'enfant, la sensibilité de ces tests reste faible, et le prix élevé [14]. Dans notre étude, le TAB a été réalisé à 3 reprises et le TTL à 2 reprises. Les résultats ont été à chaque fois non contributifs.

Le TPO reste le « gold standard » lors d'une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines. Ce test consiste à administrer de manière progressive la molécule suspecte d'allergie. Plusieurs schémas existent concernant la montée des doses et l'intervalle de temps entre les doses, variant de 30 minutes à 2 heures. Par la suite, le test peut être arrêté après quelques heures, ou être poursuivi 3, 5 ou 7 jours [1]. Dans l'étude de Chiriach et al., après une analyse rétrospective de 182 TPO positifs, les auteurs recommandent la réalisation de TPO en 1 jour avec l'administration en 4 doses (5 %, 15 %, 30 %, 50 % de la dose journalière) toutes les 30 minutes et une surveillance de 2 h en hospitalisation [15]. Dans l'étude de Zambonino et al., déjà évoquée, la durée du TPO était de 3 jours [3]. Enfin, chez les enfants rapportant des réactions non immédiates bénignes à modérément sévères, d'autres auteurs préconisent des TPO à doses thérapeutiques, poursuivis pendant plusieurs jours à domicile, soit d'emblée [11,16], soit après une première dose administrée en consultation et suivie d'une à deux heures de surveillance [6]. Pour notre étude, nous avons choisi de réaliser les tests en 3 à 4 doses, avec 45–60 minutes d'intervalle le jour du TPO, puis de poursuivre le test pendant les deux jours suivants. Nous avons choisi de ne pas prolonger le test pour ne pas interférer inutilement sur la flore digestive.

Malgré les nouvelles recommandations, beaucoup d'allergologues continuent de réaliser des IDR à tous leurs patients pédiatriques. Peu d'études proposent une prise en charge simplifiée sans IDR. Dans l'étude de Jaoui et al. [6], ayant porté sur 446 enfants soumis à un TPO d'emblée, sans tests cutanés préalables, le TPO était initié lors de la consultation en administrant la première dose à l'hôpital, puis était poursuivi à la maison avec une durée d'1 à 2 jours de plus que lors de la réaction initiale, avec un maximum de 8 jours. Sur les 446 patients inclus, 39 enfants seulement (8,6 %) ont présenté une réaction cutanée sans gravité. Dans l'étude d'Iammatteo et al., seulement 4 patients sur 155 (2,6 %) ont présenté des signes modérés de réaction allergique, après avoir réalisé un TPO en 2 doses [7]. Dans l'étude de Vezir et al., 4 patients sur 119 (3,4 %) ont présenté une réaction non sévère après réalisation d'un TPO de 5 jours sans IDR préalables [17]. Dans notre étude, 124 patients ont réalisé un TPO d'une durée de 3 jours, les premières doses étant administrées en milieu hospitalier, le TPO étant poursuivi durant 2 jours à domicile. Seuls deux enfants ont présenté des signes légers d'allergie. Des IDR n'ont été réalisées que chez 6 des 124 patients ayant réalisé un TPO, et n'ont été positives que chez un seul enfant. Pour rappel, le deuxième patient ayant réagi aux IDR a refusé de réaliser un TPO pour trouver une alternative de traitement avec une autre bêta-lactamine.

Malgré un TPO négatif, certains patients présentent à nouveau une réaction cutanée bénigne lorsque l'antibiotique est repris. Les mécanismes de cette réaction récidivante ne sont pas connus. Dans l'étude de Pouessel et al., 91 enfants et adolescents ayant présenté une réaction initiale retardée non sévère ont été inclus dans une étude prospective multicentrique où les patients réalisaient un TPO de 3 jours après la consultation, sans la réalisation d'IDR. Treize patients (14,3 %) ont présenté une réaction modérée lors du TPO, dont 3 une réaction immédiate en hôpital de jour et 10 une réaction retardée. Les patients ont été rappelés en moyenne

12 mois plus tard. Trente patients avaient repris l'antibiotique incriminé, dont seulement 2 ont rapporté un nouveau rash [5]. Dans l'étude de Tonson La Tour et al., sur les 122 patients qui avaient repris l'antibiotique après un TPO de deux jours négatif, sans IDR préalables, seulement 4 ont présenté à nouveau une réaction bénigne [18]. Dans l'étude de Celik et al., 355 patients ont réalisé un TPO de 5 jours, sans IDR préalables, et ont toléré le TPO. Sur les 255 patients recontactés, seulement 6 ont présenté une récurrence de réaction cutanée [19]. Dans l'étude prospective de Ponvert et al., 256 enfants ont eu des IDR négatives et un TPO sans réaction à une bêta-lactamine. Ils ont été recontactés par courrier afin de savoir si l'antibiotique avait été repris depuis le TPO. Cent-quarante et un patients ont répondu au questionnaire et 93 d'entre eux avaient repris l'antibiotique. Sept ont rapporté une récurrence de type allergique, dont 5 n'ont pas réagi lors d'un deuxième bilan comportant des tests cutanés et un TPO, 1 a réagi lors du TPO avec de l'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique et 1 n'a pas souhaité refaire le bilan allergologique [20]. Dans notre étude, sur les 56 patients qui ont repris l'antibiotique, 4 ont réagi à nouveau, dont 3 ont pu le reprendre sans symptômes, et 1 n'a pas souhaité faire d'investigations complémentaires.

5. Conclusion

La suspicion d'allergie aux bêta-lactamines est un motif fréquent de consultation en allergologie pédiatrique. Il est indispensable de réduire la lourdeur des tests réalisés chez les enfants et, en l'absence de facteurs de risque, nous recommandons de réaliser un TPO après la consultation, sans la réalisation d'autres examens complémentaires, et notamment de tests cutanés, sauf chez les enfants rapportant des réactions très évocatrices d'allergies immédiates, telles qu'une réaction anaphylactique d'au moins un grade 2. La réalisation des IDR reste contre-indiquée lors d'une toxidermie sévère (Stevens-Johnson, Lyell, DRESS). Des études randomisées et multicentriques sont indispensables pour répondre à la question et proposer une harmonisation des modalités des tests de provocation médicamenteux.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Vyles D, Antoon JW, Norton A, Stone C, Trubiano J, Radowicz, et al. Children with reported penicillin allergy: public health impact and safety of delabeling. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(6):558–65.
- [2] Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(1):3–12.
- [3] Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(1):80–7.
- [4] Macy E, Ensina LF. Controversies in allergy: is skin testing required prior to drug challenges? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):412–7.
- [5] Pouessel G, Winter N, Lejeune S, Thumerelle C, Deschildre A. Oral challenge without skin testing in children with suspected non-severe beta-lactam hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(4):488–90.
- [6] Jaoui A, Delalande D, Siouti S, Benoit G, Sève E, Ponvert C, et al. Safety and cost effectiveness of supervised ambulatory drug provocation tests in children with mild non-immediate reactions to beta-lactams. *Allergy* 2019;74(12):2482–4.
- [7] Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, Akbar N, Lee A, Cohen H, et al. Safety and outcomes of oral graded challenges to amoxicillin without prior skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):236–43.
- [8] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702–12.
- [9] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71(2):149–61.

- [10] Comte DS, Petitpierre F, Spertini P, Bart PA. Allergie aux b-lactamines. *Rev Med Suisse* 2012;8:836–42.
- [11] Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk 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.
- [12] Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):218–22.
- [13] Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Abiero A, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenge in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:84–9.
- [14] Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whataker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cerdanas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71(8):1103–34.
- [15] Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2017;72(4):552–61.
- [16] Ponvert C, Perrin Y, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, et al. Allergy to betalactams in 1865 children: results of a 20-year study based on skin and challenge tests, and clinical history. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411–8.
- [17] Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):50–4.
- [18] Tonson la Tour A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. Natural history of benign nonimmediate allergy to beta-lactams in children: a prospective study in retreated patients after a positive and a negative provocation test. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1321–6.
- [19] Kulhas Celik I, Guvenir H, Hurmuzlu S, Toyran M, Civelek E, Kocabas C, et al. The negative predictive value of 5-day drug provocation test in nonimmediate beta-lactam allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):494–9.
- [20] Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Le Bourgeois M, de Blic J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62:42–6.