Revue française d'allergologie xxx (2020) xxx–xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue générale

Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux

Hypersensitivity reactions to anti-infective drugs

C. Ponvert

Service de pneumo-allergologie pédiatrique, faculté de médecine, université Paris-Descartes, hôpital Necker–Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 12 janvier 2020
Accepté le 14 janvier 2020
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Allergie/hypersensitibilité
Antibiotiques
Bêtalactamines
Tests cutanés
Tests de réintroduction/provocation

RÉSUMÉ

Sept à 15 % des enfants rapportent des réactions présumées allergiques aux médicaments, antibiotiques notamment, mais les études ayant comporté des bilans allergologiques montrent que seulement 10–15 % de ces réactions résultent d'une réelle hypersensibilité (HS) médicamenteuse, le risque allergique augmentant avec la précocité et la gravité des réactions. Outre une anamnèse « policière », le diagnostic repose classiquement sur les tests cutanés (TC) médicamenteux, s'ils sont fiables et validés, et sur les tests de réintroduction/provocation médicamenteux (TPM), s'ils sont justifiés, la valeur diagnostique des examens biologiques étant faible. Cependant, la tendance actuelle est à proposer des TPM plus ou moins prolongés d'emblée chez les enfants rapportant des réactions non-immédiates et non/peu préoccupantes en raison de la faible valeur diagnostique des TC à lecture retardée, de la rareté des récidives aux TPM et, si récidives il y a, de leur caractère le plus souvent bénin. Dans l'attente du bilan, tous les antibiotiques de la même classe et des classes voisines (par exemple toutes les pénicillines et céphalosporines de 1ère génération, en cas de réaction à l'amoxicilline) sont contre-indiqués dans les réactions anaphylactiques et/ou de chronologie immédiate, le risque de réactivité croisée étant élevé, sauf pour les macrolides. Dans les autres cas, on peut prescrire des antibiotiques de la même famille, mais de structure différente, le risque de réactivité croisée étant faible. Les enfants rapportant des réactions à plusieurs familles d'antibiotiques ne sont, dans la grande majorité des cas, allergiques à aucun de ces médicaments. Il faut alors penser à une possible HS allergique ou non allergique (« intolérance ») à d'autres médicaments, notamment aux antalgiques non opiacés, aux antipyrétiques et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, très souvent prescrits en même temps que les antibiotiques.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords:
Allergy/hypersensitivity
Antibiotics
Beta-lactams
Skin tests
Challenge/provocation tests

ABSTRACT

Seven to 15% of children report suspected allergic/hypersensitivity (HS) reactions to drugs, antibiotics especially, but studies based on clinical history, skin tests (ST) and drug challenge/provocation tests (DPT) have shown that only 10–15% of these children were truly allergic, except for the children reporting immediate and/or severe reactions. Diagnosis is usually based on a careful analysis of the clinical history, ST and DPT, but many authors currently recommend prolonged DPT with the suspected drugs as a first-line diagnostic test in the children reporting non-immediate and non-severe reactions because the diagnostic value of non-immediate-reading ST, the risk of a reaction during DPT, and, if such a reaction occurs, the risk of a severe reaction are low. Before the allergological work-up is performed, eviction of all drugs in the same and closely related classes (i.e: penicillins and 1st generation cephalosporins in case of a reaction to amoxicillin) is recommended in children reporting immediate and/or anaphylactic reactions, because there is a high risk of cross-reactivity, except for macrolides. In mild to moderately severe non-immediate reactions, other drugs in the other classes of the same family can be prescribed

Adresse e-mail : claude.ponvert@orange.fr

https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002
1877-0320/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

safely because the risk of cross-reactivity is low. Most children reporting allergic-like reactions to several families or classes of antibiotics are not allergic to these drugs. In those children, one may think to a possible allergic or non-allergic (« intolerance ») HS to other drugs, often associated with antibiotics (non-opioid analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs especially).
© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Données épidémiologiques

Sept à 15 % des enfants rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité (HS) médicamenteuse, les bêtalactamines, les antalgiques, les antipyrétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antibiotiques autres que les bêtalactamines étant, par ordre décroissant, les médicaments les plus fréquemment accusés [1–10], probablement parce qu'il s'agit des médicaments les plus souvent prescrits dans cette tranche d'âge. Dans l'une des plus grandes études épidémiologiques jamais réalisée pour évaluer la prévalence et les caractéristiques des réactions présumées allergiques aux médicaments chez l'enfant [10], basée sur les réponses des parents de près de 5000 enfants et adolescents singapouriens, puis des entretiens téléphoniques destinés à valider ces réponses, la prévalence de l'allergie médicamenteuse auto-rapportée chez les enfants a été de 5,4 %. Les médicaments les plus fréquemment accusés ont été les antibiotiques (60 %), bêtalactamines principalement (plus de 50 % des réactions attribuées aux antibiotiques), puis les antalgiques non-opiacés, antipyrétiques et AINS (24,6 %).

La prévalence des réactions présumées liées à une HS aux bêtalactamines varie entre 1 et 10 % dans la population pédiatrique générale [1,6,8]. Les macrolides et les sulfamides sont moins fréquemment en cause, la prévalence des allergies présumées à ces médicaments étant respectivement de 0,07–0,7 % (macrolides) et de 0,2–8,5 % (sulfamides) [4,6,7]. Les réactions présumées liées à une HS aux quinolones, à la vancomycine, aux aminoglucosides et aux tétracyclines sont très rarement rapportées, ne serait-ce que parce que ces antibiotiques sont rarement prescrits chez les enfants, sauf dans des pathologies particulières comme, par exemple, la mucoviscidose [3,4,6,7,11].

Les réactions aux bêtalactamines sont donc la principale cause de consultation dans les services d'allergologie pédiatrique spécialisés dans l'exploration des réactions présumées allergiques aux médicaments (de l'ordre de 45–50 % contre 20–25 % pour les autres médicaments anti-infectieux) [2]. Les antibiotiques, bêtalactamines en particulier, sont donc non seulement la première cause d'allergie médicamenteuse (présumée) chez l'enfant, mais aussi au premier ou second rang des médicaments les plus fréquemment accusés dans les réactions graves, telles les réactions anaphylactiques [12,13] et les toxidermies (potentiellement) sévères [14].

Dix à 15 % des patients présumés « allergiques » aux médicaments, et surtout les enfants, rapportent des réactions à plusieurs familles de médicaments, notamment aux antibiotiques, aux antalgiques, aux antipyrétiques et aux AINS [15–17]. Les études effectuées chez ces patients ont, pour la plupart, été basées sur des interrogatoires, et ne permettent donc pas de conclure à la réalité de ce syndrome. Les résultats des rares études ayant comporté des bilans allergologiques permettent de conclure que le syndrome d'HS multiple aux médicaments est rare [19,20]. Dans l'étude de Marina Atanaskovic-Markovic et al. [19], ayant porté sur 279 enfants explorés pour suspicion d'allergie multiple aux médicaments par des tests cutanés (TC, lorsqu'ils étaient validés), des dosages des IgE sériques spécifiques (lorsqu'ils étaient disponibles) et des tests de provocation/réintroduction médicamenteux (TPM), seuls 7 enfants (2,5 %) se sont révélés réellement atteints d'une HS à plusieurs (familles de) médicaments, antibiotiques et AINS notamment. Plus récemment, Guvenir et al., dans une étude ayant porté sur 73 enfants turcs rapportant des réactions présumées allergiques à au moins deux médicaments distincts (antibiotiques dans 65,9 % et AINS dans 34,1 % des cas), tous explorés par des TC et des TPM, ont diagnostiqué une HS à plusieurs médicaments chez 2 (2,7 %) enfants seulement [20].

2. Aspects cliniques et physiopathologie

Les réactions d'HS sont classées en fonction de leur chronologie (immédiate/non immédiate) [21] et de leurs mécanismes immunologiques [22]. Lorsque la preuve est faite qu'elles sont réellement liées à une HS médicamenteuse, les réactions immédiates ou très précoces (survenant moins d'une à quelques heures après la prise médicamenteuse) sont le plus souvent IgE-médiées (HSI) ou liées à une HS non allergique (« intolérance » liée aux propriétés pharmacologiques ou physico-chimiques des médicaments), tandis que la majorité des réactions non immédiates résultent d'une HS retardée (HSR, médiée par des lymphocytes T spécifiques). Certaines réactions, dites « accélérées », survenant entre quelques heures et 24–48 heures après le début du traitement ou la prise la plus récente du médicament, peuvent correspondre à un déclenchement tardif d'une réaction d'HSI, à la formation de complexes immuns (réactions d'HS semi-retardée/HS de type III) ou à une réaction d'HSR de survenue précoce [22–25].

Au plan sémiologique, les réactions présumées allergiques les plus fréquentes sont les exanthèmes maculopapuleux (EMP) et les éruptions plus ou moins bien identifiées (≈ 75 %), ainsi que les urticaires et/ou les œdèmes (20–25 %) [26–28]. Même s'ils représentent plus de 10–15 % des réactions explorées dans les services spécialisés, du fait de biais de sélection, les réactions anaphylactiques, les érythèmes polymorphes (EP) et les toxidermies (potentiellement) sévères sont rares [9,29], à l'exception de la pseudo-maladie sérique (SSLD : serum sickness-like disease) qui survient surtout chez les jeunes enfants traités par des céphalosporines de 1ère génération. Dans cette pathologie, la fièvre, les manifestations cutanées et les arthralgies prédominent. Il n'existe pas d'hypocomplémentémie ni d'atteinte rénale, la guérison s'effectue sans séquelles en 10–15 jours, et les récidives sont rares [30,31], y compris chez les enfants soumis à des TPM avec les antibiotiques incriminés [32].

3. Facteurs de risque

Les études ayant comporté un bilan allergologique sérieux montrent que, en moyenne, chez l'enfant, 7–15 % seulement des réactions présumées allergiques aux médicaments, antibiotiques notamment, relèvent d'une réelle HS médicamenteuse [9,29,33,34]. Le risque que la réaction soit authentiquement allergique est élevé chez les enfants rapportant des réactions préoccupantes, notamment des réactions immédiates et/ou anaphylactiques graves et des toxidermies sévères comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), une nécro-épidermodyse toxique (NET), un drug rash/reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) et un érythème pigmenté fixe (EPF) ou non pigmenté fixe (ENPF), surtout lorsqu'il est bulleux et désquamatif. C'est ainsi que, chez les enfants convenablement explorés, le pourcentage des diagnostics d'HS médicamenteuse varie de 8,1 % à 58,3 % pour les

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

bêtalactamines, de pratiquement 0 % à 21,8 % pour les macrolides, et de 2,7 % à 13,5 % pour les sulfamides anti-infectieux selon que les réactions sont non immédiates ou immédiates, et bénignes/modérément sévères ou (potentiellement) sévères [3]. Le risque est beaucoup plus faible dans les réactions peu préoccupantes de chronologie non immédiate, ainsi que chez les enfants rapportant une SSLD ou un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) [29], chez lesquels la réaction résulte bien souvent de l'infection ayant motivé la prescription de médicaments anti-infectieux, d'une bactériolyse ou de relations immunologiques complexes entre infections (virales notamment) et médicaments [26,35–37] et, parfois, d'une HS allergique ou non allergique à des médicaments associés, comme les antalgiques, les antipyrétiques et les AINS. C'est ainsi que, dans l'étude prospective la plus importante qui ait été publiée chez des enfants présumés allergiques aux bêtalactamines (1865 enfants inclus, dont 1431 complètement explorés par des TC et des TPM), un diagnostic d'HS à une ou plusieurs bêtalactamine(s) a été porté chez 31 % des enfants rapportant des réactions immédiates contre seulement 16 % des enfants rapportant des réactions non immédiates [29]. Dans cette même étude, 50 % des enfants rapportant des réactions anaphylactiques et 38,7 % des enfants rapportant des toxidermies (potentiellement) sévères se sont révélés allergiques aux bêtalactamines, contre seulement 12 % des enfants rapportant des EMP, des urticaires et/ou des œdèmes simples et des éruptions mal étiquetées.

Selon certaines études, pour la plupart basées seulement sur l'histoire clinique des patients, la fréquence des réactions d'HS aux médicaments anti-infectieux, tout particulièrement aux bêtalactamines administrées par voie veineuse, serait particulièrement élevée chez les patients atteints de maladies chroniques nécessitant de fréquents traitements antibiotiques (mucoviscidose et prévention du rhumatisme articulaire aigu, en particulier) [38–40]. Mais d'autres études ayant comporté des bilans allergologiques ont montré que, chez ces patients, la fréquence des HS prouvées aux antibiotiques était plutôt plus faible que dans la population générale, tant chez les adultes [41,42] que chez les enfants [43,44], probablement parce que les expositions répétées à de fortes doses d'antigènes/allergènes (médicaments compris) sont susceptibles d'induire une tolérance immunitaire [45].

Le risque de réactions cutanées sévères évoquant une HS aux sulfamides est fortement augmenté chez les adultes et enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), jusqu'à une prévalence pouvant atteindre 15 % des cures thérapeutiques [3,46]. Toutefois, les études rapportant une telle prévalence n'ont pas été suivies de bilans allergologiques et rien ne prouve que toutes les réactions rapportées sont réellement liées à une HS médicamenteuse.

Il n'en reste pas moins que les toxidermies sévères, en particulier les EMP sévères et les EP majeurs, la NET et le DRESS, sont fréquemment associées à une (ré)activation virale. Il semblerait que la réponse immunitaire anti-médicament potentialise la réplication virale, et donc la réponse immunitaire antivirale, et que cette dernière potentialise une réponse immunitaire anti-médicament qui serait restée silencieuse [37,47,48], avec la production de cytokines immunostimulantes, pro-inflammatoires et cytotoxiques, et un possible effet « d'entraînement » sur l'ensemble des réponses immunitaires et le développement d'allergies à divers médicaments de la même famille et/ou d'autres familles, également administrés aux patients [18]. C'est la raison pour laquelle, notamment chez les patients atteints de DRESS, il est fortement conseillé de limiter au maximum, dans la mesure du possible bien entendu, le nombre de médicaments administrés simultanément ou de façon séquentielle, afin de réduire le risque de développement d'HS médicamenteuses multiples.

Même si les réactions présumées allergiques aux antibiotiques sont plutôt plus fréquentes chez les enfants les plus jeunes que chez les plus âgés, elles seraient globalement moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte [6,49], probablement parce que les enfants sont (ou ont été, compte-tenu de leur jeune âge) moins exposés aux médicaments que les adultes [50]. Si, en pédiatrie, les indications de prescription des antibiotiques en général, et des bêtalactamines en particulier, étaient respectées, le nombre de suspicions d'allergie à ces médicaments serait probablement encore diminué.

Enfin, si un terrain atopique personnel, un asthme, une urticaire chronique ou une maladie mastocytaire augmentent les risques de réactions d'HS allergique ou non allergique aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, ils ne semblent pas augmenter significativement le risque d'HS aux médicaments anti-infectieux [3,29,51]. Selon certaines études récentes, des antécédents familiaux « d'allergie médicamenteuse » seraient retrouvés plus fréquemment chez les enfants présumés allergiques aux médicaments [52], et des géntoypes HLA-B, HLA-C et HLA-DRB1 particuliers pourraient prédisposer à une hypersensibilité immédiate ou retardée aux bêtalactamines chez l'enfant [53]. Les conclusions de cette dernière étude vont dans le même sens que celle de deux études antérieures ayant porté sur des patients espagnols et italiens de tous âges, tous atteints d'une HSI prouvée à une ou plusieurs (classes de) bêtalactamines, selon laquelle certains variants des gènes HLA-DRA et de l'inter-région HLA-DRA/HLA-DRB5 représenteraient des facteurs favorisant le risque d'allergie immédiate aux pénicillines, mais pas aux céphalosporines [54,55]. Certains variants des gènes codant pour diverses cytokines (interleukines-4 et -13) et pour les récepteurs de l'interleukine-4 seraient également associés à un risque accru d'HSI aux bêtalactamines [56,57]. Pour autant, bien entendu, il n'est pas possible ni même, probablement, souhaitable, de génotyper tous les enfants avant de leur administrer des antibiotiques.

4. Diagnostic : bilan allergologique

Le principal diagnostic différentiel des réactions d'HS médicamenteuse chez l'enfant est l'infection virale ou bactérienne. Mis à part un éventuel énanthème, à rechercher systématiquement, rien ou presque, y compris au plan histologique et immunohistologique, ne permet de distinguer les éruptions virales des éruptions liées à une HS médicamenteuse, du moins pendant la phase aiguë de la réaction [58,59], et nombre d'urticaires/œdèmes aigus du jeune enfant surviennent dans un contexte fébrile évoquant une infection virale et ne récidivent pas lors des traitements ou des TPM ultérieurs [35,60]. De même, les EMP, qui surviennent généralement aux alentours des 7e–8e jours après le début du traitement et régressent sans séquelle en 8–10 jours, ne récidivent qu'exceptionnellement chez l'enfant, contrairement à ce qui est rapporté chez les adultes [61].

Dans l'attente du bilan allergologique, il est recommandé d'administrer à l'enfant, s'il en est besoin, des antibiotiques des autres classes ou d'une autre famille chimique, ne présentant pas de risque de réactivité croisée avec l'antibiotique suspecté (Tableau 3).

A posteriori, la démarche diagnostique classique de l'HS médicamenteuse est (en principe) identique chez les adultes et les enfants (interrogatoire, TC, voire examens biologiques, puis, en fonction des résultats de ces tests, TPM avec le médicament suspect ou des médicaments alternatifs de la même famille). Toutefois, les intradermoréactions (IDR) sont douloureuses et souvent mal tolérées par les enfants, et parfois difficilement acceptées par leur famille, et ce d'autant plus que les enfants sont jeunes. Ceci représente un argument, parmi d'autres évoqués plus loin, pour privilégier les TPM d'emblée, plus ou moins prolongés, à l'hôpital et/ou à domicile, avant d'effectuer, en cas de récidive lors de ces tests, des TC chez les enfants rapportant des réactions non immédiates non/peu

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

préoccupantes, jugées peu/modérément évocatrices [32,62–69]. Cette attitude, appliquée initialement aux enfants rapportant des réactions aux bêtalactamines, pourrait être étendue aux réactions non immédiates à d'autres médicaments [70] et, peut-être, aux réactions immédiates et très précoces, sous réserve que, dans cette situation, le TPM soit effectué sous surveillance en hôpital de jour [71,72].

4.1. Anamnèse

L'interrogatoire « policier », selon un questionnaire standardisé [73,74], et, si possible, aidé par des photographies des lésions et de « l'enfant entier », si les lésions sont généralisées, doit s'attacher à préciser la nature des réactions, leur chronologie après le début du traitement et la dernière prise, leur contexte de survenue (fièvre, infection avérée ou hautement probable, etc.), leur durée et leur évolution dans le temps, les médicaments éventuellement associés aux antibiotiques et les éventuels moyens thérapeutiques mis en place.

Il doit également rechercher la notion de sensibilisation antérieure par le médicament suspect lui-même ou des médicaments proches, tout en sachant que, bien qu'elles soient rares, des sensibilisations occultes peuvent exister : in utero et/ou par l'allaitement maternel [75,76], par des traces d'antibiotiques présents dans l'alimentation [77–79], ou par des traitements antérieurs, parfois topiques, non indiqués dans le carnet de santé et oubliés. Cette sensibilisation peut faire défaut lorsque les réactions résultent d'une HS non allergique (par exemple réaction anaphylactique lors d'une première administration trop rapide de vancomycine, qui ne récidivera pas lorsque la perfusion sera administrée plus lentement). Enfin, des sensibilisations peuvent se développer lors d'un premier traitement de longue durée (par exemple amoxicilline au long cours, administrée dès la naissance pour une malformation génito-urinaire, à l'origine d'une réaction authentiquement allergique après plusieurs semaines de traitement).

Il est également important de rechercher la notion de traitements par des médicaments plus ou moins proches du médicament suspect depuis la réaction, ce qui permet non exceptionnellement de récuser le diagnostic d'HS médicamenteuse (exemple-type d'un enfant ayant toléré l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique après avoir été étiqueté allergique à l'amoxicilline). La lecture soigneuse du carnet de santé et un interrogatoire « poussé » des parents, à la recherche de ce test de réintroduction « naturel », sont primordiaux. À l'inverse, toute récidive lors de ces traitements sera un argument en faveur d'une HS médicamenteuse, *a fortiori* si elle est aggravée et de survenue plus précoce que la réaction initiale.

Il est vrai que les parents (voire les médecins) des enfants considèrent souvent comme « allergiques » des symptômes qui, de toute évidence, ne peuvent être considérés que comme étant non allergiques. Dans l'étude de Vyles et al. [80], ayant porté sur 744 enfants américains consultant aux urgences et dont les parents rapportaient des réactions présumées allergiques aux bêtalactamines, 72,7 % des enfants ont été directement considérés comme non allergiques (éruptions mal étiquetées, probablement virales ; prurit *sine materia* banal ; troubles digestifs ; rhinorrhée et/ou toux banale ; céphalées), et seulement 27,3 % comme possiblement allergiques. Pour autant, et même si elles peuvent être mises en défaut dans 10–15 % des cas [81–83], les données fournies par une anamnèse correcte permettent le plus souvent d'orienter les modalités du bilan allergologique (médicaments à tester ; TC, à lecture immédiate et/ou retardée, éventuellement suivis de TPM ; ou bien TPM plus ou moins prolongé d'emblée, en milieu hospitalier ou à domicile).

4.2. Tests cutanés

Viennent ensuite les TC à lecture immédiate et/ou retardée. Les premiers (prick tests et IDR) sont effectués avec des dilutions/concentrations adéquates des formes solubles des médicaments, sont lus 15–20 minutes après avoir été effectués et sont indiqués chez les patients rapportant des réactions évoquant une HSI (anaphylaxies, réactions immédiates ou très précoces). Les TC à lecture retardée (IDR et/ou patch-tests) doivent être lus 2 à 3 jours après leur réalisation, voire plus tardivement (J6–J7) lorsqu'ils sont négatifs à j2–j3 et lorsque les réactions présumées allergiques sont survenues tardivement après le début du traitement. Les patch-tests ont l'avantage de pouvoir être effectués avec des médicaments non stériles (poudre des gélules, comprimés écrasés) incorporés dans de la vaseline, du sérum physiologique ou de l'eau distillée, même si les concentrations obtenues ne sont pas toujours parfaitement exactes. Certains laboratoires (Chemotechnique notamment) proposent des batteries (« Médicaments » [ME-1000] et « Cutaneous Adverse Reactions » [CAD-1000]) comportant des médicaments en seringues (dont des antibiotiques) dilués dans la vaseline et prêts à être introduits dans les cupules pour patch-tests avant d'être appliqués sur la peau des patients.

La positivité des TC est un bon témoin d'HS médicamenteuse lorsqu'ils ont été effectués selon les « bonnes règles » [65] et lorsqu'elle concorde avec l'histoire clinique du patient. Mais actuellement ces tests ne sont vraiment standardisés et validés que pour les réactions liées à une HSI aux bêtalactamines, pour lesquelles ils ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité [3,29,51,84,85].

Toutefois, les TC à lecture retardée ne sont pas à dédaigner car, bien que leur sensibilité soit imparfaite ($\leq$ 65 % dans les meilleurs des cas), et qu'ils puissent donner des résultats faussement positifs (IDR notamment) chez une certaine proportion des patients non allergiques [86], ils peuvent aider au diagnostic chez les patients rapportant des toxidermies sévères (DRESS et PEAG particulièrement) [29,87–93]. Classiquement, on considère que les IDR sont plus sensibles et moins spécifiques que les patch-tests [33,34,92]. Cependant, les résultats d'études récentes suggèrent que les patch-tests pourraient être plus sensibles que les IDR chez les patients rapportant certaines toxidermies potentiellement sévères (PEAG et DRESS, notamment), en particulier aux bêtalactamines et à la pristinamycine [91,93].

Classiquement, les TC à lecture immédiate aux bêtalactamines comportent successivement les TC aux métabolites majeurs des pénicillines (pénicilloyl-poly-L-lysine [PPL]), puis, si négatifs, aux déterminants mineurs (minor determinant mixture [MDM]), puis, si négatifs, aux bêtalactamines individuelles [94]. Toutefois, les métabolites majeurs et mineurs des pénicillines sont coûteux et difficiles à se procurer dans de nombreux pays, dont la France. En outre, bien que, selon certains auteurs, le non-usage de ces réactifs diminuerait la sensibilité des TC aux pénicillines [95,96], les tests effectués avec la PPL et la MDM induisent un certain nombre de faux positifs, mais surtout de faux négatifs chez des patients authentiquement allergiques sur la base des résultats des TC effectués avec les bêtalactamines individuelles ou des TPM [97]. De plus, le taux de réactivité cutanée à la PPL et à la MDM a considérablement diminué pendant les 30 dernières années (parallèlement à la diminution de la fréquence des traitements par la pénicilline G), et ces réactifs ne présentent aucun intérêt diagnostique chez les patients rapportant des réactions retardées aux pénicillines et des réactions immédiates ou retardées aux autres bêtalactamines (céphalosporines, monobactames et pénèmes) [89,97–99]. Enfin, les TC avec ces réactifs devant être effectués séquentiellement et préalablement aux TC avec les bêtalactamines individuelles, ils augmentent la charge douloureuse pour les enfants et la longueur des séances de tests (5–6 heures contre 2–3 heures lorsque seules sont testées les bêtalactamines individuelles). Pour toutes ces raisons, nous avons,

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

Tableau 1
Concentrations (dilutions dans du sérum physiologique ou dans de l'eau distillée) recommandées pour les tests cutanés aux bêtalactamines.

Bêtalactamines DCI	Pricks et IDR ([a])	Patch-tests ([b])
Pénicilline G	200/250–2 000/2 500–20 000/25 000 IU/ml	250 000 IU/ml
Autres pénicillines		250 mg/ml
Céphalosporines	0,20/0,25–2,0/2,5–20/25 mg/ml	
Monobactames		
Pénèmes		

[a] Pour certaines bêtalactamines, le consensus international préconise une concentration maximale de 2,0/2,5 mg/ml pour les TC à lecture immédiate, tout en sachant que des TC à lecture immédiate négatifs à la concentration supérieure (20/25 mg/ml) présentent une très bonne valeur prédictive négative. Ce faisant, de nombreuses équipes tendent actuellement à revenir à ces concentrations en pratique courante, même si, pour certaines bêtalactamines (cefepime, cefotaxime, aztreonam et pénèmes, en particulier), elles donnent d'assez nombreux faux-positifs.

[b] Les concentrations utilisables après dilution dans de la vaseline sont extrêmement variables d'une équipe à une autre. Usuellement, ces concentrations sont de 0,1–10 % (produit injectable pur) et 30 % (forme commerciale) pour l'exploration des toxidermies (potentiellement) sévères et de 0,5 à 30 % pour l'exploration des autres toxidermies.

comme d'autres équipes, pédiatriques notamment [100], abandonné les TC à la PPL et la MDM, et nous nous contentons d'effectuer des TC avec les bêtalactamines individuelles. Les concentrations recommandées par l'ENDA/EAACI (European Network of Drug Allergy/European Academy of Allergy & Cilinical Immunology) pour l'exploration des réactions d'hypersensibilité aux bêtalactamines sont indiquées dans le Tableau 1, mais les résultats d'études récentes indiquent que les concentrations maximales indiquées pour l'exploration des réactions d'HSI aux bêtalactamines autres que les pénicillines (1–2 mg/ml) peuvent être augmentées jusqu'à 20 mg/ml pour la majorité des céphalosporines [101,102].

Pour les antibiotiques autres que les bêtalactamines, il existe moins de formes solubles utilisables et n'ont été établies que des concentrations indicatives, jugées non irritantes. Ce faisant, les TC aux antibiotiques autres que les bêtalactamines, qu'ils soient à lecture immédiate ou retardée, ne sont pas validés [103,104]. Les concentrations recommandées, censées être non irritantes, pour les TC à ces médicaments sont indiquées dans le Tableau 2.

D'une façon générale, les TC médicamenteux sont bien tolérés. Toutefois, ils peuvent induire des réactions systémiques plus ou moins graves, notamment chez les patients rapportant des réactions immédiates et/ou anaphylactiques [105,106]. Chez ces derniers, il convient donc d'être prudent, d'effectuer les TC en commençant avec les concentrations les plus faibles pour ne les augmenter que très progressivement, et en disposant de moyens de prise en charge adéquats (adrénaline injectable, unité de réanimation, etc.).

4.3. Tests in vitro

Les examens biologiques explorant les réactions d'HSI sont les dosages des IgE sériques spécifiques, les tests de libération de l'histamine (TLH) ou des leucotriènes (CAST : cellular antigen/allergen stimulation test) à partir des cellules sanguines, et les tests d'activation des basophiles sanguins (TAB) en cytométrie de flux. Les dosages des IgE sériques spécifiques ne sont disponibles que pour quelques rares antibiotiques (pénicillines G et V, ampicilline, amoxicilline et céfaclor). Dans tous les cas, leur sensibilité est significativement plus faible que celle des TC à lecture immédiate, probablement parce que la vitesse de disparition des IgE sériques spécifiques est plus rapide que la vitesse de disparition des IgE fixées sur la membrane des cellules effectrices de l'allergie (mastocytes cutanés notamment). De plus, ces tests sont (faussement) positifs chez 10–20 % des sujets tolérant parfaitement les bêtalactamines. En théorie, les TLH, les CAST et les TAB peuvent être effectués avec tous les médicaments et substances biologiques, sous réserve qu'ils existent sous forme soluble, et peuvent explorer les réactions d'HSI ou d'HS non allergique (antalgiques, antipyrétiques et AINS par exemple) à ces médicaments et substances. Toutefois, ces tests posent de nombreux problèmes méthodologiques et ne peuvent être effectués que par des laboratoires bien équipés et bien entraînés, sont gourmands en sang et ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale française. De plus, leur valeur diagnostique est très variable d'une substance à une autre, d'un test à un autre pour une même substance et, pour une même substance et un même test, d'un laboratoire à un autre. Ceci ne résulte pas de l'incompétence de certains laboratoires, mais du fait que les méthodologies utilisées (concentrations/dilutions médicamenteuses, durées d'incubation, « potentialisation » par des interleukines ou non, marqueurs d'activation sélectionnés, seuils de positivité retenus, etc.) peuvent varier, avec des résultats dissemblables d'un laboratoire à un autre [107,108]. De ce fait, en pratique courante, les indications de ces tests sont très limitées (négativité des TC, ou TC non praticables ou non interprétables chez des patients rapportant des réactions très évocatrices d'une HSI) [107,109].

Les tests in vitro explorant les réactions d'HS non immédiate sont les tests de transformation/activation lymphocytaire (TTL/TAL) et les tests dosant les cytokines (interleukine-5 et interféron-gamma notamment) produites par les lymphocytes T activés par les médicaments. Au moins en théorie, ces tests peuvent être effectués avec tous les médicaments et substances biologiques, à condition qu'ils existent sous forme soluble et stérile. Cependant, comme les tests d'activation cellulaire explorant les réactions d'HSI, ces tests ne peuvent être effectués que par des laboratoires parfaitement équipés et entraînés, nécessitent une certaine quantité de sang et ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale française. Enfin, et malgré d'importants progrès récents [110], apportés notamment par le développement des ELISPOTs (enzyme-linked immunospots, permettant de quantifier les cellules exprimant sélectivement telle ou telle cytokine) [111,112], la sensibilité et la spécificité de ces tests restent faibles pour la grande majorité des médicaments, et des faux positifs peuvent être observés chez des patients atteints d'une authentique HSI médicamenteuse [113,114]. Pour toutes ces raisons, les indications des tests in vitro explorant l'HS non immédiate aux médicaments restent pour l'instant limitées [107,108].

4.4. Tests de provocation/réintroduction

Lorsque les TC et les tests in vitro ne sont pas fiables, ne peuvent pas être effectués (dermatose étendue, traitements antihistaminiques ou corticoïdes au long cours, etc.), ne peuvent pas être interprétés (hyporéactivité cutanée ou dermographisme) ou sont négatifs malgré une histoire clinique évocatrice, les TPM représentent le seul moyen permettant avec une quasi-certitude de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'HS médicamenteuse [3,97,115].

En principe, les TPM devraient être effectués en milieu (de type) hospitalier disposant de moyens de réanimation, et sont formellement contre-indiqués chez les patients ayant présenté des réactions graves (anaphylaxies et toxidermies potentiellement sévères notamment) à des médicaments jugés inutiles ou peu utiles [3,115]. Chez ces derniers, les TPM doivent être effectués avec des médicaments alternatifs de la même famille, censés ne présenter aucune réactivité croisée avec les médicaments accusés.

Si cette méthodologie est parfaitement adaptée à l'exploration des réactions immédiates et très précoces, il n'existe pas de consensus concernant les modalités et la durée des TPM chez les patients rapportant des réactions non immédiates survenues plus de 24-48 heures après le début du traitement ou la prise la

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

Tableau 2
Concentrations (en principe non irritantes) recommandées pour les tests cutanés aux médicaments anti-infectieux autres que les bêtalactamines, en lecture immédiate pour les réactions présumées liées à une hypersensibilité immédiate et en lecture retardée (J2-J3, voire J5-J7) pour les réactions présumées liées à une hypersensibilité retardée (d'après la référence 103).

Anti-infectieux	Pathologies	Tests cutanés	Concentrations
Aminoglycosides	DC, U, EMP, EPF/ENPF,	Patch-tests	1–20 %
	TPS	± IDR	ng/ml–20 mg/ml
	U, Ana (immédiats)	Prick-tests ± IDR	0,1 ng/ml–20 mg/ml
Chloramphenicol	CD, U, EMP, TPS	Patch-tests	1 %
	U, AO (immédiats)	Prick-tests ± IDR	?
Clindamycine	U, EMP, EPF/ENPF, TPS	Patch-tests	1 %
	Ana, U, AO (immédiats)	TPM (progressif)	
Ethambutol	U, EP, TPS, hépatite, PH	Patch-tests	10–50 %
	U, AO (immédiats)	?	?
Isoniazide	EMP, TPS, hépatite	TPM (progressif)	
Macrolides	Ana, U, AO, DC, EMP,	Prick-tests ± IDR	
	EPF/ENPF, TPS	Azithromycine	mg/ml
		Clarithromycine	0,5 mg/ml
		Érythromycine	0,05 mg/ml
		Roxithromycine	50 mg/ml
Pyrazinamide	Flush, Ana, hépatite	Prick-tests ± IDR	500 mg/ml
Quinolones	Ana, U, EMP, EPF/ENPF,	Prick-tests ± IDR	
	TPS	Ciprofloxacine	2 mg/ml
		Levofloxacine	5 mg/ml
		Moxifloxacine	1,6 mg/ml
	Réactions	Photo-patch-tests	
	photo-induites		
Rifampicine	EMP, TPS, hépatite,	Prick-tests ± IDR	1/10 000^{e}
	néphrite		
	Ana, U, AO		
Streptomycine	EMP, TPS, néphrite	Patch-tests	20 %
	Ana, U	?	?
Sulfamethoxazole	EMP, TPS, anémie	Patch-tests	10 %
	hémolytique	± IDR	80 mg/ml
	Ana	Prick-tests ± IDR	80 mg/ml
Thelithromycine	U, TPS, hépatite	TPM (progressif)	
	Ana, U, AO (immédiats)		
Tétracyclines	EPF/ENPF, TPS, hépatite	Patch-tests	5 %
	Réactions	Photo-patch-tests	5 %
	photo-induited		
	Ana, U, AO	Prick-tests ± IDR	2–20 mg/ml
Vancomycine	EPF/EMPF, TPS,	Patch-tests	0,005 %
	néphrite	± IDR	0,1 mg/ml
	Ana, SHR	prick-tests ± IDR	0,1 mg/ml

Abréviations: AE : angiœdème ; Ana : anaphylaxie ; DC : dermites de contact ; EMP : exanthème maculopapuleux ; EP : érythème polymorphe ; EPF/ENPF : érythème pigmenté/non pigmenté fixe ; IDR : intradermoréaction ; ND : non déterminé ; PH : pneumopathie d'hypersensitivité, SHR : syndrome de l'homme rouge ; TPM : test de provocation médicamenteuse ; TPS : toxidermie potentiellement sévère : pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, nécroépidermolyse toxique, DRESS.

plus récente. Certaines équipes effectuent des TPM d'une durée de 24–48 heures, en milieu (de type) hospitalier, quelle qu'ait été la chronologie de ces réactions [32–34,65], et infirment le diagnostic d'HS médicamenteuse si le patient n'a pas réagi pendant le test et les 24–48 heures suivantes. Toutefois, les résultats d'autres équipes suggèrent fortement que des TPM plus prolongés, initiés ou non en hôpital de jour, permettraient d'identifier des patients authentiquement allergiques, non identifiés par les TPM de courte durée, sans pour autant augmenter le risque de réaction grave [29,66,71,93,116–120].

Enfin, depuis quelques années et suite aux réflexions effectuées par certaines équipes [51], la tendance est, après un calcul soigneux du rapport bénéfices/risques, à faire effectuer des TPM en milieu (de type) hospitalier avec les médicaments suspects, même lorsque les réactions sont potentiellement graves (anaphylactiques et/ou immédiates), lorsque les TC sont négatifs, ininterprétables ou ne sont pas validés et lorsqu'il existe un possible diagnostic différentiel.

De même, il est préconisé, même s'il n'existe encore aucune recommandation internationale formelle, de faire effectuer directement les TPM sur plusieurs jours consécutifs à domicile (± j1–j2 à l'hôpital), chez les patients, enfants notamment, ayant présenté des réactions peu graves de chronologie non immédiate [32,62–67,120]. Cette attitude est justifiée par le fait que, outre le caractère douloureux des IDR chez l'enfant et la faible sensibilité des TC à lecture retardée, la majorité des TPM prolongés est parfaitement tolérée (confirmant donc la fréquente absence d'HS aux antibiotiques chez l'enfant) et que, lorsqu'une réaction survient, elle est dans la très grande majorité des cas bénigne à modérément sévère et aisément contrôlée par des antihistaminiques et, éventuellement, des corticoïdes oraux [29,66,93,117,121]. Enfin, toujours chez les enfants rapportant des réactions non immédiates et non/peu préoccupantes ne semblant pas justifier des TC, une équipe a récemment proposé de débuter les TPM prolongés en consultation (une demi-dose thérapeutique, avec une surveillance de 1 à 2 heures), puis de poursuivre la réintroduction à domicile pendant plusieurs jours [122]. Il s'agit là d'un protocole peu coûteux et rassurant pour les parents.

Si, en l'état actuel, il n'existe aucun consensus en ce qui concerne la procédure à utiliser pour les TPM chez les patients rapportant des réactions non immédiates présumées allergiques, les résultats d'une étude récente montrent que, à moyen et long terme, la satisfaction et la compliance au diagnostic (positif ou négatif) et à ses conséquences sur les prescriptions ultérieures d'antibiotiques sont meilleures chez les parents des enfants soumis à des TPM prolongés que chez les parents d'enfants n'ayant bénéficié que de TPM

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

Tableau 3
Les alternatives.

ATB suspectés	ATB autorisés (en pratique courante)
Pénicillines	C2G (Zinnat)–C3G (Orelox, Oroken)
C1G	C3G
C2G-C3G	Pénicillines (amoxicilline)
Macrolides	Macrolides des autres classes (pas de réactivité croisée)
Quinolones	
Synergistines (Pyostacine)	
Lincosamines (Dalacine)	Autres familles d'ATB (risque élevé de réactivité croisée)
Aminosides (Gentalline)	
Glucopeptides (Vancomycine)	
Cyclines	

courts (un jour) [121]. Ces résultats, identiques à ceux d'une autre étude effectuée chez des patients adultes [123], incitent donc à promouvoir les TPM prolongés.

5. Notions diverses (réactivité croisée, moment du bilan)

Dans les cas où une HS est prouvée, il importe de rechercher systématiquement une réactivité croisée avec les antibiotiques de structure proche, sauf pour les macrolides dont les structures chimiques diffèrent, par l'histoire clinique, les TC ou les TPM, sachant que le risque de réactivité croisée entre antibiotiques d'une même famille et d'une même classe ou de classes différentes est significativement plus élevé chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques et/ou immédiates que chez ceux rapportant des réactions non immédiates [29,124]. Tant chez les patients atteints d'une HSI aux bêtalactamines que chez ceux atteints d'une HSR, le risque de réactivité croisée le plus élevé est rapporté entre les aminopénicillines et les aminocéphalosporines, qui possèdent des chaînes latérales identiques ou présentant une forte homologie [125,126].

Selon les recommandations internationales, le bilan allergologique devrait être effectué dans les 4–6 semaines suivant la réaction présumée allergique [84]. Peut-être pourrait-on attendre un peu plus, sauf en cas d'urgence absolue, car certaines études anciennes ont montré qu'une importante proportion des individus tolérant les bêtalactamines présentent une sensibilisation transitoire non pathogène et que les tests diagnostiques pouvaient être transitoirement négatifs chez les patients authentiquement allergiques, le maximum de sensibilité et de spécificité des tests apparaissant entre le 3e et le 6e mois après la réaction (patients allergiques) ou le traitement bien toléré (sujets témoins, non allergiques) [114]. Dans tous les cas, il ne faut pas attendre trop longtemps, ne serait-ce que pour conserver une anamnèse fiable et parce que, comme cela a bien été démontré pour les bêtalactamines, les TC et les examens biologiques explorant les HSI médicamenteuses tendent à se négativer rapidement (5–10 ans), alors même que les patients conservent leur allergie [127,128]. En revanche, les sensibilisations retardées sont plus durables que les sensibilisations immédiates et restent détectables pendant de nombreuses années après la réaction.

6. Prévention des récidives

Chez les enfants chez lesquels une HS médicamenteuse est prouvée ou hautement probable, la prévention des récidives repose sur l'éviction à vie de l'antibiotique en cause et des antibiotiques apparentés présentant une réactivité croisée avec cet antibiotique (Tableau 3). En cas de nécessité absolue, il est parfois possible d'administrer le médicament selon une méthode d'accoutumance (doses initiales extrêmement faibles, augmentées très progressivement jusqu'à atteindre la dose thérapeutique), notamment chez les enfants atteints d'une HSI ou dans des cas plus rares d'EMP sans signes de gravité (combinaison de sulfaméthoxazole/triméthoprime chez les enfants infectés par le VIH, par exemple) [129,130]. Des réactions plus ou moins graves sont rapportées dans 75–80 % des cas, mais il est possible d'atteindre la dose thérapeutique, puis de la maintenir pendant la durée nécessaire, dans la même proportion des cas.

7. Conclusion, attitude pratique

Sept à 15 % des enfants rapportent des réactions présumées allergiques aux médicaments, antibiotiques notamment, mais les bilans allergologiques montrent que seule une minorité de ces enfants est allergique à ces médicaments, exception faite des enfants rapportant des réactions anaphylactiques graves et/ou de chronologie immédiate et des toxidermies sévères.

Il importe de confirmer ou d'infirmer la suspicion d'allergie médicamenteuse car, en l'absence de bilan, les enfants seront appelés à recevoir des anti-infectieux alternatifs à large spectre, souvent plus coûteux, moins efficaces et susceptibles de sélectionner des germes multirésistants, plus dangereux également, avec pour conséquence un risque augmenté de traitements, voire d'hospitalisations, prolongés et répétés, représentant un important coût humain pour l'enfant et sa famille et financier pour la société, comme cela a bien été montré chez les adultes [131–133] et les enfants [134,135] étiquetés « allergiques » aux bêtalactamines. Comme cela a déjà été évoqué plus haut, l'une des situations caricaturales du risque de ne pas documenter une allergie aux bêtalactamines chez l'enfant est celle de la fillette étiquetée « allergique » à ces antibiotiques, chez qui on découvrira un portage vaginal de streptocoque B pendant la grossesse et qui ne sera donc pas traitée de manière optimale par une pénicilline au moment de l'accouchement, au risque d'une infection materno-fœtale potentiellement mortelle chez son nouveau-né.

On estime que le délai optimal entre la réaction et le bilan allergologique se situe entre 4 et 6 semaines et 1 à 2 ans, ne serait-ce que pour conserver une anamnèse fiable. Sauf exception, le diagnostic d'HS aux médicaments anti-infectieux ne repose pas sur les tests in vitro mais sur une anamnèse précise et des tests in vivo (TC et TPM). La valeur diagnostique et prédictive des TC à lecture immédiate n'est réellement bien établie que pour les bêtalactamines. La valeur diagnostique des TC à lecture non immédiate est aléatoire, quel que soit le médicament anti-infectieux en cause.

Sauf pour les réactions d'HSI aux bêtalactamines, le diagnostic des réactions d'HS aux médicaments anti-infectieux repose donc bien souvent sur les TPM. Pour les réactions évoquant une HSI, ces tests doivent être effectués en milieu hospitalier, sous surveillance étroite. Pour les autres réactions, ils semblent pouvoir être effectués à domicile, à dose thérapeutique usuelle, pendant plusieurs jours consécutifs. En cas de réaction, les parents doivent interrompre l'antibiotique et administrer des antihistaminiques et/ou des corticoïdes per os, et recontacter l'allergologue pour la suite du bilan. Dans tous les cas, les TPM sont formellement contre-indiqués chez les enfants ayant réagi à des médicaments peu utiles et ayant présenté des réactions sévères (érythrodermie désquamative, PEAG, NET, DRESS, etc.).

Chez les enfants rapportant une SSLD, le consensus international recommande de contre-indiquer définitivement le médicament suspect tout en autorisant les autres substances de la même classe et d'autres classes. Cependant, des études plus ou moins récentes ont montré que la majorité des enfants chez lesquels les TC étaient négatifs tolérait parfaitement les TPM effectués à dose thérapeutique pendant plusieurs jours consécutifs, ce qui suggère fortement que, chez de nombreux enfants, la SSLD ne résulte pas d'une réaction d'HS médicamenteuse.

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

Chez les enfants rapportant un EP ou un SSJ, il faut systématiquement rechercher, au moment ou au décours immédiat de la réaction, une infection (HSV, mycoplasmes, coxsackies, etc.). Lorsque ce diagnostic a été réfuté ou n'a pas été effectué, il est possible d'effectuer des TC à lecture non immédiate. Compte-tenu de la faible valeur diagnostique de ces tests, évoquée plus haut, leur négativité n'exclut pas le diagnostic d'HS non immédiate, et le consensus international recommande une contre-indication définitive des médicaments suspects. Cependant, dans notre expérience, la majorité des enfants rapportant un EP ou un SSJ et ayant des TC négatifs ont toléré les TPM, sur plusieurs jours et à dose thérapeutique usuelle, suggérant là encore que, chez de nombreux enfants, ces affections ne résultent pas d'une HS médicamenteuse.

Une proportion non négligeable des parents et médecins d'enfants chez lesquels le diagnostic d'HS aux antibiotiques a été infirmé refusent de redonner l'antibiotique en cause par crainte d'une nouvelle réaction [136,137]. Il est vrai que quelques études, ayant essentiellement porté sur des adultes, ont montré que 0,5-10 % des patients considérés initialement comme étant non allergiques aux bêtalactamines pouvaient être resensibilisés par le bilan initial ou par des traitements ultérieurs [138–141]. Pour autant, la majorité des études rétrospectives et prospectives effectuées chez des groupes importants d'enfants et d'adultes a montré que ce risque était nul ou infime et que les patients, enfants notamment, pouvaient sans grand risque recevoir les bêtalactamines innocentées. De plus, le diagnostic de réaction allergique a été infirmé chez la grande majorité des patients « récidivistes » chez lesquels de nouveaux bilans allergologiques avaient été effectués [142–149].

Enfin, en termes de prévention primaire, la meilleure prévention passe par des prescriptions appropriées des antibiotiques (réduction des risques de sensibilisations et, donc, de développement des allergies ; réduction du risque de développement de germes antibiorésistants), notamment chez les enfants de moins de 3-4 ans chez lesquels les infections sont le plus souvent virales (voir, par exemple, le site du réseau Antibioest et les fiches mémo sur les infections les plus fréquentes de l'enfant du site de la Haute Autorité de santé). En effet, si depuis le début de la campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique », les prescriptions d'antibiotiques ont globalement diminué de 26,5 %, cette diminution atteignant 45 % chez les enfants de 6–15 ans, il n'en reste pas moins que, en France, les prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville restent les plus élevées du monde. Dans une étude ayant porté sur 52 enfants traités par des antibiotiques, mais ayant du passer aux urgences ou être hospitalisés pour la persistance et/ou l'aggravation de leurs symptômes, ou bien l'apparition de nouveaux symptômes, et suite au bilan alors effectué (examens microbiologiques, radiographies, etc.), 75 % des prescriptions faites par les médecins généralistes ou les pédiatres ont été considérées comme inutiles (60 %) ou inadaptées (15 %) [150]. Les facteurs susceptibles d'expliquer cette surprescription d'antibiotiques et, lorsqu'une antibiothérapie était justifiée, son inadaptation à la pathologie infectieuse, ont été une absence d'examens complémentaires (75 % des cas), Streptotest® notamment, et, selon les médecins secondairement interrogés, la difficulté de réévaluation à 48 heures (94 %), un terrain considéré comme « fragilisé » (71 %), et une importante pression parentale (33 %). Si certaines contraintes propres à la médecine de ville sont, bien entendu, à prendre en compte, et si cette étude est limitée par le fait qu'elle n'analyse que les anomalies ayant affecté les enfants vus en milieu hospitalier après un traitement antibiotique administré en ambulatoire, les résultats de cette étude montrent (confirment !) que les médecins libéraux prescrivent beaucoup trop d'antibiotiques aux enfants et suggèrent qu'un recours plus fréquent aux examens paracliniques pourrait contribuer à réduire significativement cette sur prescription.

En France, les données actualisées en 2016 de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et de la Haute autorité de santé indiquent que, en une dizaine d'années, la consommation des antibiotiques a plus que doublé chez les enfants, les moins de 6 ans prenant un quart de tous les antibiotiques prescrits en France et le tiers de la consommation étant réalisé par les moins de 10 ans, qui ne représentent que 12 % de la population totale. Bien souvent il s'est agi de traitements à répétition, les enfant de moins de 6 ans ayant reçu en moyenne 3 cures d'antibiotiques au cours de l'année précédente, alors que, dans 70 à 90 % des cas, les prescriptions d'antibiotiques concernent des infections virales pour lesquelles les antibiotiques sont inutiles, et non des infections bactériennes. Ces données sont sensiblement identiques à celles publiées dans les études américaines, qui indiquent que les prescriptions inutiles et inappropriées des antibiotiques aux enfants par les médecins généralistes et pédiatres libéraux sont très fréquentes [151].

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, Özkan C, Çakir B, Akan A, et al. Prevalence of confirmed immediate-type hypersensitivity reactions among schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:160–7.
[2] Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish allergology services. J Invest Allergol Clin Immunol 2009;2:45–50.
[3] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori M, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI drug allergy interest group. Allergy 2016;71:149–61.
[4] Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime prevalence and character of allergic drug reactions in German children. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:634–8.
[5] Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. Pediatrics 2006;118:555–62.
[6] Macy E, Poon KYT. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effect. Am J Med 2009;122:778.
[7] Orhan F, Karakas T, Çakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-year-old urban schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:82–5.
[8] Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. Clin Exp Allergy 2008;38:191–8.
[9] Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity drug evaluations in a large group of children and adults. Clin Exp Allergy 2011;42:123–30.
[10] Tan VAK, Gerez IFA, Van Bever HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. Singapore Med J 2009;50:1158–61.
[11] Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrin A, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. Arch Dis Child 2011;96:874–80.
[12] Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescent: the European Anaphylaxis registry. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1128–37.
[13] Xing Y, Zhang H, Sun S, Ma X, Pleasants RA, Tang H, et al. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. Eur J Pediatr 2018;177:145–54.
[14] Misirlioglu ED, Guvenir H, Bahceci S, Abul H, Can D, Guc EU, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. J Allergol Clin Immunol Pract 2017;5:757–63.
[15] Kamada M, Twarog F, Leung DY. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. Allergy Proc 1991;12:347–50.
[16] Khoury L, Warrington R. The multiple drug allergy syndrome: a matched-control retrospective study in patients allergic to penicillin. J Allergy Clin Immunol 1996;98:462–4.
[17] Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. Can J Clin Pharmacol 2000;7:38–41.
[18] Chiriac AM, Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:323–9.
[19] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic-Velickovic T, Valluzzi RL, Romano A. Diagnosing multiple drug hypersensitivity in children. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:785–91.
[20] Guvenir H, Misirlioglu ED, Toyran M, Civelek E, Buyuktiryaki B, Ginis T, et al. Proven immunologically-mediated drug hypersensitivity in children with a history of multiple drug intolerances. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;122:73–8.
[21] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedman PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

review committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832–6.
[22] Coombs RAA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. In: Coombs RAA, Gell PGH, editors. Clinical aspects of immunology. 2nd ed. Philadelphia PA: Davis; 1968. p. 575–96.
[23] Bircher AJ, Scherer-Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: inconsistency in the use of classification of immediate and nonimmediate reactions. J Allergy Clin Immunol 2012;129:263–4.
[24] Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. New Engl J Med 1966;275:1115–25.
[25] Torres MJ, Salas M, Ariza A, Fernandez TD. Understanding the mechanisms in accelerated drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016;45:300–27.
[26] Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. Dermatol Ther 2005;18:160–75.
[27] Noguera-Morel L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. Pediatr Clin N Am 2014;61:403–26.
[28] Segal AR, Doherty KM, Legott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. Pediatrics 2007;120:e1082–96.
[29] Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, 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;22:411–8.
[30] Hebert AA, Sigman ES, Levy ML. Serum sickness-like reactions from cefaclor in children. J Am Acad Dermatol 1991;25:805–8.
[31] Parshuram CS, Phillips RJ. Retrospective review of antibiotic-associated serum sickness in children presenting to a paediatric emergency department. Med J Aust 1998;169:116.
[32] Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtinyi 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, e160033 [8 pages].
[33] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Circovic-Velickovic T, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children: our 10-year experience in allergy work-up. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:533–8.
[34] Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactams in a large population of children. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:80–7.
[35] Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. Arch Dermatol 1998;134:319–23.
[36] Tay YK, Huff JC, Weston WL. Mycoplasma pneumoniae infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, but not with Erythema Multiforme (von Ebra). J Am Acad Dermatol 1996;35:757–60.
[37] Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. Clin Rev Allergy Immunol 2007;33:124–33.
[38] Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral betalactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. Chest 1994;106:1124–8.
[39] Wills R, Henry RL, Francis JL. Antibiotic hypersensitivity reactions in cystic fibrosis. J Paediatr Child Hlth 1998;34:325–9.
[40] Just N, Lamblin C, Perez T, Wallaert B. Allergie aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:454–63.
[41] Moller NE, Ahlstedt S, Skow PS, Norn S. Allergological examination of cystic fibrosis patients with skin reactions during carbenicillin treatment. Allergy 1980;35:135–8.
[42] Caimmi S, Sanfiorenzo C, Caimmi D, Bousquet PJ, Chiron R, Demoly P. Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to betalactam antibiotics. Clin Transl Allergy 2012;2:10.
[43] Kaya A, Erkocoglu M, Senkon OG, Ekici FK, Toyran M, Çetin İİ, et al. Confirmed penicillin allergy among patients receiving benzathin-penicillin prophylaxis for acute rheumatic fever. Allergol Immunopathol 2014;42:289–92.
[44] Matar R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, De Blic J, Ponvert C. Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: a study in a specialized center for cystic fibrosis and drug allergy. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:88–93.
[45] Husby S. Sensitization and tolerance. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:237–41.
[46] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous diseases and drug reactions in HIV infections. N Engl J Med 1993;328:1670–4.
[47] Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human Herpes Virus-6 and drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:255–60.
[48] Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. Clin Transl Allergy 2015;5(31) [10 pages].
[49] Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M. Drug allergies in a surgical population. Can J Anaesth 1994;41:1149–55.
[50] Gurwitz JH, Zvorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1991;114:956–66.
[51] Mirakian R, Leech SC, Krishna M, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy 2015;45:300–27.
[52] Aricoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvaci I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. Int J Clin Pharm 2015;37:583–91.
[53] Sinjivarn P, Manuyakorn W, Mahasirimongkol S, Wattanapokayakit S, Inunchot W, Wichukchinda N, et al. Association of HLA genotypes with beta-lactam antibiotic hypersensitivity in children. Asian Pac J Allergy Immunol 2020, http://dx.doi.org/10.12932/AP-271118-0449 [in press].
[54] Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Viola M, Tramoy D, Gaeta F, Romano A. Association of tumor necrosis factor-alpha-308G > A polymorphism with IgE-mediated allergy to betalactams in an Italian population. Pharmacogenomics J 2008;8:162–8.
[55] Guéant JL, Romano A, Cornejo-Garcia JA, Oussalah A, Chery C, Blanca-Lopez N, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. J Allergy Clin Immunol 2015;135:253–9.
[56] Guéant-Rodriguez RM, Romano A, Béri-Dexheimer M, Viola M, Gaeta F, Guéant JL. Gene-gene interactions of IL13 and IL4RA variants in immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. Pharmacogenet Genomics 2006;16:713–9.
[57] Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Cornejo-Garcia JA, Viola M, Blanca M, Romano A. Gene variants of IL13, IL4, and IL4RA are predictors of beta-lactam allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:509.
[58] Brönnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in diagnosis of drug allergy? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:317–21.
[59] Seitz CS, Rose C, Kerston A, Trautmann A. Drug-induced exanthems: correlation of allergy testing with histologic diagnosis. J Am Acad Dermatol 2013;69:721–8.
[60] Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatr Dermatol 2004;21:102–8.
[61] Ramsey M, Reacher M, O'Flynn CO, Buttery R, Hadden F, Cohen B, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunized English population. Arch Dis Child 2002;87:202–6.
[62] Barni S, Mori F, Sarti L, Pucci N, Rossi EM, de Martino M, et al. Utility of skin testing in children with a history of non-immediate reactions to amoxicillin. Clin Exp Allergy 2015;45:1472–5.
[63] Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonzo E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. Allergy 2009;64:229–33.
[64] Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix 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;127:218–22.
[65] Caubet JC, Frossard B, Fellay B, Eigenmann PA. Skin tests and in vitro tests have a poor diagnostic value for benign skin rashes due to beta-lactams in children. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:80–3.
[66] Hjörtlund J, Mortz CG, Skov S, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. Allergy 2013;68:1057–64.
[67] Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of pediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. Allergol Immunopathol 2011;39:337–41.
[68] Vila L, Garcia V, Martinez-Ascona O, Pinheiro L, Meijide A, Balboa V. Mild to moderate hypersensitivity to beta-lactams in children: a single-centre retrospective review. BMJ Paediatr Open 2019;3:e000435 [6 pages].
[69] Vezir E, Misirlioglu ED, 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;27:50–4.
[70] 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;100:583–8.
[71] Arnold A, Sommerfield A, Ramgolam A, Rueter K, Muthusamy S, Noble V, et al. The role of skin testing and extended antibiotic courses in assessment of children with penicillin allergy: an Australian experience. J Paediatr Child Hlth 2019;55:428–32.
[72] Shenoy ES, Macy ER, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. J Am Med Assoc 2019;321:188–99.
[73] Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad H, Sahla S, Benhamed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses: questionnaire européen. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2000;40:494–9.
[74] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ, for EAACI, Interest Group on Drug, et al. Drug hypersensitivity questionnaire. Allergy 1999;54:999–1003.
[75] Bernick SJ, Kane S. Drug transfer to the fetus and to the breastfed infant: What do we know? Curr Drug Deliv 2012;9:350–5.
[76] Evain-Brion, Berveiller P, Gil S. Placental transfer of drugs. Therapie 2014;69:3–11.
[77] Ji K, Kho Y, Paek C, Ryu P, Paek D, Kim M, et al. Influence of water and food consumption on inadvertent antibiotic intake among general population. Environ Res 2010;110:641–9.
[78] Dayan AD. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk in man. Vet Microbiol 1993;35:213–26.
[79] Graham F, Paradis L, Bégin B, Paradis J, Babin Y, Des Roches A. Risk of allergic reaction and sensitization to antibiotics in food. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:329–30.
[80] Vyles D, Adams J, Chin A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low risk of penicillin allergy symptoms. Pediatrics 2017;140, e20170471 [7 pages].
[81] Wong BBL, Keith PK, Waserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:169–74.

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

[82] Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:1–7.
[83] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:195–9.
[84] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57:45–51.
[85] Atanaskovic-Markovic M, Circovick-Velikovic T, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:341–7.
[86] Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafrir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically delayed-onset penicillin hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:669–75.
[87] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. J Pediatr 1998;132:137–43.
[88] Ponvert C, Le Clainche L, De Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactams in children. Pediatrics 1999;104:e45 [9 pages].
[89] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity to cephalosporins in children. Pediatrics 2008;122:521–7.
[90] Rosso R, Mattiacci G, Bernardi ML, Guazzi V, Zaffiro A, Bellegrandi S, et al. Very delayed reactions to beta-lactam antibiotics. Contact Dermatitis 2000;42:293–5.
[91] Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch-tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol 2013;168:555–62.
[92] Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis 2001;45:321–8.
[93] Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:84–9.
[94] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics: position paper. Allergy 2003;58:961–72.
[95] Bousquet PJ, Arnoux B, Daures JP, Demoly P, Co-Minh MBC. Importance of mixture of minor determinants and benzyl-penicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1314–6.
[96] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, de Weck A. Continuous need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. Clin Exp Allergy 2007;37:166–73.
[97] Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of betalactam allergy. Clin Exp Allergy 2007;38:185–90.
[98] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Férnandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183–93.
[99] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and the minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins. Allergy 2010;65:1104–7.
[100] Anterasian CM, Geng B. Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population. Allergy Asthma Proc 2018;39:305–10.
[101] Testi S, Severino M, Iorno ML, Capretti S, Ermini G, Macchia E, et al. Non-irritating concentrations for skin testing with cephalosporins. J Invest Allergol Clin Immunol 2010;20:171–2.
[102] Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams: an EAACI position paper. Allergy 2020, http://dx.doi.org/10.1111/all.14122 [in press].
[103] Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:534–43.
[104] Sanchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non-betalactam antimicrobial agents: a statement of the WAO special committee on drug allergy. World Allergy Org J 2013;6(18) [10 pages].
[105] Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P, Co-Minh MBC. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:466–7.
[106] Antico A, Pagani M, Compalati E, Vescovi PP, Passalacqua G. Risk assessment of immediate systemic reactions from skin tests with beta-lactam antibiotics. Int Arch Allergy Immunol 2011;156:427–33.
[107] Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2016;71:1103–34.
[108] Dona I, Torres MJ, Montanez MI, Fernandez TD. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. Allergy Asthma Immunol Res 2017;9(e10) [11 pages].
[109] Gamboa PM, Garcia-Avilés MC, Urrutia I, Antépara I, Esparza R, Sanz ML. Basophil activation and sulphidoleukotriene production in patients with immediate allergy to beta-lactam antibiotics and negative skin tests. J Invest Allergol Clin Immunol 2004;14:278–83.
[110] Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, Gerber BO, Pichler WJ. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. Allergy 2009;64:1269–78.
[111] Martin M, Wurpts G, Ott H, Baron JM, Erdmann S, Merk HF, et al. In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. Allergy 2010;65:32–9.
[112] Rozières A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy 2009;64:534–42.
[113] Luque I, Leyva L, Torres JM, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to betalactam drugs in immediate and non-immediate allergic reactions. Allergy 2001;56:611–8.
[114] Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, Soubrane C, Lebel B, Beucher F, et al. Lymphocyte transformation, leukocyte migration, specific IgE, IgM and IgG before, during and after penicillin treatment without adverse reaction: a follow-up study. Acta Allergol 1976;31:1–17.
[115] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854–63.
[116] Berroa F, Callero A, Fuentes-Aparicio V, Infante S, Alonso-Lebrero E, Zapatero L. Rechallenge in pediatric patients diagnosed with delayed hypersensitivity to penicillins. J Investig Allergol Clin Immunol 2013;25:369–70.
[117] 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 non-immediate reactions. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:375–80.
[118] Borch JE, Bindslev-Jensen C. Full-course drug challenge tests in the diagnosis of delayed allergic reactions to penicillins. Int Arch Allergy Immunol 2011;155:271–4.
[119] Garcia-Rodriguez R, Moreno Lozano L, Extrema Ortega AE, Borja Segade J, Galindo Bonilla P, Gómez Torrijos E. Provocation tests in nonimmediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children: are extended challenges needed? J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:265–9.
[120] Pouessel G, Winter N, Lejeune S, Thumerelle C, Deschildre A. Oral challenge without skin testing in children with suspected non-severe betalactam hypersensitivity. Pediatr Allergy Immunol 2019;30:488–90.
[121] Labrosse R, Paradis L, Lacombe-Barrios J, Samaan K, Graham F, Paradis J, et al. Efficacy and safety of a 5-day challenge for the evaluation of nonsevere amoxicillin allergy in children. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1673–80.
[122] Jaoui A, Delalande D, Siouti S, Benoist 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 betalactams. Allergy 2019;74:2482–4.
[123] Ratzon R, Reshef A, Efrati O, Deutch M, Forschmidt R, Cukierman-Yaffe T, et al. Impact of an extended challenge on the effectiveness of beta-lactam hypersensitivity investigation. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116:329–33.
[124] Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-reactivity among betalactams. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16(24) [12 pages].
[125] Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Maggioletti M, Quaratino D, Gaeta F. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1662–72.
[126] Daigle JM, Picard M, Robitaille G, Karam F, Bédard F, Biron E, et al. Cross-reactivity to cephalosporins and carbapenems in penicillin-allergic patients: two systematic reviews and meta-analyses. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2722–38.
[127] Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test reactivity in patients allergic to betalactams. J Allergy Clin Immunol 1999;103:928–1024.
[128] Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Rodríguez-Bada JL, Gomez E, Canto G, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. Allergy 2009;63:242–8.
[129] Cernadas JR. Desenzitization to antibiotics in children. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:3–9.
[130] De Groot H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. Eur J Pediatr 2010;169:1305–9.
[131] Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. J Allergy Clin Immunol 2014;133:790–6.
[132] Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: a retrospective population-based analysis. J Allergy Clin Immunol 2015;135:755–852.
[133] Van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MWM, Oosterheert JJ, De Groot M, Rockmann H. The high impact of penicillin allergy registration in hospitalized patients. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:926–31.
[134] Sousa-Pinto B, Araujo L, Freitas A, Delgado L. Hospitalizations in children with a penicillin allergy label: an assessment of healthcare impact. Int Allergy Immunol 2018;176:234–8.
[135] Lucas M, Arnold A, Sommerfield A, Trevenen M, Braconnier L, Schilling A, et al. Antibiotic allergy labels in children are associated with adverse clinical outcomes. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:975–82.
[136] Picard M, Paradis L, Nguyen M, Begin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. Allergy Asthma Proc 2012;33:160–4.
[137] Regateiro FS, Rezende I, Pinto N, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes ER. Short and extended provocation tests have similar negative predictive value in

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002

non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. Allergol Immunopathol (Madr) 2019;47:477–83.
[138] Parker PJ, Parinello JT, Condemi JJ, Rosenfeld SI. Penicillin resensitization among hospitalized patients. J Allergy Clin Immunol 1991;88:213–7.
[139] Blanca M, Garcia J, Vega JM, Miranda A, Carmona MJ, Mayorga C, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. Clin Exp Allergy 1996;26:335–40.
[140] Matheu V, Perez-Rodriguez E, Sanchez-Machin I, Garcia-Robaina JC, de la Torre-Morin F. Importance of repeat skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. Brit J Dermatol 2006;154:198.
[141] Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnosis protocol for evaluating non immediate reactions to aminopenicillins. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1186–90.
[142] Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. J Allergy Clin Immunol 1984;73:76–81.
[143] Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to betalactam antibiotics. J Invest Allergol Clin Immunol 1996;6:30–5.
[144] Bittner A, Greenberger PA. Incidence of resensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients. Allergy Asthma Proc 2004;25:161–4.
[145] Solensky R, Earl MS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. Arch Intern Med 2002;162:822–6.
[146] Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicllin allergy. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:278–80.
[147] Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Le Bourgeois M, de Blic J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. Allergy 2007;62:42–6.
[148] Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodisher R. Betalactam allergy and resensitization in children with suspected betalactam allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:726–30.
[149] Capanoglu M, Vezir E, Misirlioglu ED, Guvenir H, Buyuktiryaki B, Toyran M, et al. Additional provocation testing in patients with negative test results with beta-lactam antibiotics. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;16:82–3.
[150] Cassir N, Di Marco JN, Poujol A, Lagier JC. Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville: raisons et conséquences. Arch Pediatr 2012;19:579–84.
[151] Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. JAMA 2016;315:1864–73.

Pour citer cet article : Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments anti-infectieux. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.002