



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue Générale

# Les réactions « allergiques » aux médicaments anti-infectieux chez l'enfant (revue générale)

*“Allergic” reactions to anti-infective drugs in children (a review)*

C. Ponvert<sup>a,\*</sup>, T. Bourrier<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumo-allergologie pédiatrique, faculté de médecine Paris-Descartes, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

<sup>b</sup> Consultation d'allergologie, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

Reçu le 5 octobre 2017 ; accepté le 26 octobre 2017

## 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 prolongés d'emblée pour les réactions non immédiates et non préoccupantes du fait de la faible valeur diagnostique des TC à lecture retardée, de la rareté des récurrences aux TPM, et, si récurrences 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 (ex. : toutes les pénicillines et céphalosporines de 1<sup>re</sup> 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. La grande majorité des enfants rapportant des réactions à plusieurs familles d'antibiotiques n'est allergique à aucun de ces médicaments. Il faut alors penser à une possible HS allergique ou non allergique (« intolérance ») à d'autres médicaments, et notamment aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, si souvent prescrits en même temps que les antibiotiques.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Allergie/hypersensibilité ; Antibiotiques ; Bêta-lactamines ; Tests cutanés ; Tests de réintroduction/provocation

## 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 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 (ie: 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

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [claud.ponvert@orange.fr](mailto:claud.ponvert@orange.fr) (C. Ponvert), [bouurier.t@pediatrie-chulenal-nice.fr](mailto:bouurier.t@pediatrie-chulenal-nice.fr) (T. Bourrier).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2017.10.008>

1877-0320/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

in the other classes of the same family can be prescribed 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 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).

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

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

## 1. Données épidémiologiques

Sept à 15 % des enfants rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une HS médicamenteuse, les bêtalactamines, les antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antibiotiques autres que les bêtalactamines étant, par ordre décroissant, les médicaments les plus fréquemment accusés [1–9].

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 % vs 20–25 % pour les autres médicaments anti-infectieux) [2], la prévalence des réactions présumées liées à une hypersensibilité aux bêtalactamines variant 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 hypersensibilité aux quinolones, à la vancomycine, aux aminoglycosides 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 [3,4,6,7,10].

Dix à 15 % des patients présumés « allergiques » aux médicaments, enfants surtout, rapportent des réactions à plusieurs familles de médicaments, notamment aux antibiotiques et aux antalgiques, antipyrétiques et AINS [11–13]. 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 [14]. Dans l'étude de Marina Atanaskovic-Markovic et al. [15], 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.

## 2. Aspects cliniques et physiopathologie

Les réactions d'HS sont classées en fonction de leur chronologie (immédiate vs non immédiate) [16] et de leurs mécanismes

immunologiques [17]. Lorsqu'elles font la preuve qu'elles sont réellement liées à une hypersensibilité médicamenteuse, les réactions immédiates ou très précoces (survenant moins d'une à quelques heures après la prise médicamenteuse) sont le plus souvent IgE-médiées (hypersensibilité immédiate/HSI) ou liées à une hypersensibilité non allergique (« intolérance » liée aux propriétés pharmacologiques ou physicochimiques des médicaments), et la majorité des réactions non immédiates résulte d'une hypersensibilité retardée (HSR, médiée par des lymphocytes T spécifiques), même si certaines, 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 ou à la formation de complexes immuns (réactions d'HS semi-retardée/HS de type III) [17–20].

Les réactions présumées allergiques les plus fréquentes sont des exanthèmes maculopapuleux (EMP) et des réactions plus ou moins bien identifiées ( $\approx 75\%$ ), et les urticaires et/ou œdèmes (20–25 %) [21–23]. Même si elles 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 [9,24], 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 1<sup>re</sup> génération (C1G). 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 récurrences sont rares [25,26].

## 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 hypersensibilité médicamenteuse [9,24,27,28]. Le risque que la réaction soit authentiquement allergique est élevé chez les enfants rapportant des réactions préoccupantes, et notamment des réactions immédiates et/ou anaphylactiques graves et des toxidermies sévères comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), une NET (nécro-épidermolyse toxique), 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 desquamatif. C'est ainsi que, chez les enfants convenablement explorés, le pourcentage des diagnos-

tics d'HS médicamenteuse varie de 8,1 % à 58,3 % pour les bêta-lactamines, 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 [Rev in : 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) [24], 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 [21,29–31], et, parfois, d'une hypersensibilité allergique ou non allergique à des médicaments associés, comme les antalgiques, antipyrétiques et AINS. C'est ainsi que dans l'étude prospective la plus importante qui ait été publiée chez des enfants présumés allergiques aux bêta-lactamines (1 865 enfants inclus, dont 1431 complètement explorés par des TC et des TPM), un diagnostic d'hypersensibilité à une ou plusieurs bêta-lactamine(s) a été porté chez 31 % des enfants rapportant des réactions immédiates contre seulement 16 % des enfants rapportant des réactions non immédiates [24]. 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 bêta-lactamines, contre seulement 12 % des enfants rapportant des EMP et des urticaires et/ou œdèmes simples.

Selon certaines études, pour la plupart basées seulement sur l'histoire clinique des patients, la fréquence des réactions d'HS aux médicaments anti-infectieux, et tout particulièrement aux bêta-lactamines 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, tout particulièrement) (Rev in : [32]), mais d'autres études ayant comporté des bilans allergologiques ont montré que, chez ces patients, la fréquence des hypersensibilités prouvées aux antibiotiques était plutôt plus faible que dans la population générale, tant chez les adultes [33] que chez les enfants [34,35], probablement du fait que les expositions (répétées) à de fortes doses d'antigènes/allergènes (médicaments compris) sont susceptibles d'induire une tolérance immunitaire [36].

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 [3,37]. 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 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

[31,38,39], 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 de familles diverses, également administrés aux patients [14]. 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, ces réactions seraient globalement moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte [6,40], probablement du fait que les enfants sont moins exposés aux médicaments que les adultes [41]. Si, en pédiatrie, les indications de prescription des antibiotiques en général, et des bêta-lactamines 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 ou une urticaire chronique 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 [3,24,42].

#### 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 érythème, à rechercher systématiquement, rien ou presque, y compris au plan histologique et immuno-histologique, ne permet de distinguer les éruptions virales des éruptions liées à une HS médicamenteuse, tout du moins pendant la phase aiguë de la réaction [43,44], 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 [29,45]. De même, les EMP, qui surviennent généralement aux alentours des 7<sup>e</sup>–8<sup>e</sup> jours après le début du traitement et régressent sans séquelle en 8–10 jours, ne récidivent qu'exceptionnellement, contrairement à ce qui est rapporté chez les adultes [46].

Classiquement, la démarche diagnostique de l'HS médicamenteuse est 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 sont souvent mal tolérées par les enfants, et parfois difficilement acceptées par leurs familles, et ce d'autant plus que les enfants sont jeunes, ce qui représente un argument, parmi d'autres évoqués plus loin, pour privilégier les TPM d'emblée, plus ou moins prolongés, à l'hôpital ou à domicile, en fonction de la chronologie de la réaction présumée allergique, avant d'effectuer, en cas de récurrence lors de ces tests, des TC chez les enfants rapportant des réactions non immédiates bénignes à modérément sévères, jugées peu/modérément évocatrices [47–54]. Cette attitude,

appliquée initialement aux enfants rapportant des réactions aux bêta-lactamines, pourrait être étendue aux réactions non immédiates à d'autres médicaments [55] et, peut-être, aux réactions bénignes immédiates et très précoces, sous réserve que, dans ce cas, le TPM soit effectué sous surveillance stricte en hôpital de jour.

L'interrogatoire « policier », selon un questionnaire standardisé [56], 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 évolution dans le temps, la durée de la réaction, les médicaments éventuellement associés aux antibiotiques, et les éventuels moyens thérapeutiques mis en place.

L'interrogatoire doit également rechercher la notion de sensibilisation antérieure, par le médicament suspect lui-même ou des médicaments proches (amoxicilline chez un enfant réagissant au cefaclor, par exemple), tout en sachant que, bien qu'elles soient rares, des sensibilisations occultes peuvent exister (in utero et/ou par l'allaitement maternel [57,58], par des traces d'antibiotiques présents dans l'alimentation [59–61], 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 caricatural, mais non exceptionnel, d'un enfant ayant toléré le Ciblor® ou l'Augmentin® 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 », est ainsi primordiale. À l'inverse, toute récurrence 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.

Même si elles peuvent être mises en défaut dans 10–15 % des cas [62–64], les données fournies par l'anamnèse 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).

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 qu'ils aient été effectués, voire plus tardivement lorsqu'ils sont négatifs à j2–j3 et lorsque les réactions présumées allergiques sont survenues tardivement après le début du traitement.

La positivité des TC est un bon témoin d'HS médicamenteuse lorsque ces tests 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 bêta-lactamines, pour lesquelles ils ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité [3,24,42,66–69]. 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), ces tests peuvent aider au diagnostic chez les patients rapportant des toxidermies sévères (DRESS et PEAG tout particulièrement) [24,70–73]. Classiquement, on considère que les IDR sont plus sensibles et moins spécifiques que les patch-tests [27,28,72]. Cependant, les résultats d'études récentes suggèrent que les patch-tests seraient plus sensibles que les IDR chez les patients rapportant certaines toxidermies potentiellement sévères (PEAG et DRESS, notamment), en particulier aux bêta-lactamines et à la pristina-mycine [71,73].

Classiquement, les TC à lecture immédiate aux bêta-lactamines incluent successivement les TC aux métabolites majeurs des pénicillines (pénicilloyl-poly-L-lysine [PPL], à la concentration pure, puis, si négatifs, aux déterminants mineurs/minor déterminant mixture (MDM), aux concentrations du 1/100<sup>e</sup>, puis 1/10<sup>e</sup>, puis pure), puis, si négatifs, aux bêta-lactamines individuelles (Tableau 1) [74]. Toutefois, les métabolites majeurs et mineurs des pénicillines, produites par le laboratoire espagnol Diater, sont coûteux et difficiles à se procurer, et, bien que, selon certains auteurs, le non-usage de ces réactifs diminuerait la sensibilité des TC aux pénicillines [75,76], les tests effectués avec ces réactifs 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 bêta-lactamines individuelles ou des TPM [77]. 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

Tableau 1  
Concentrations des bêta-lactamines utilisables pour les tests cutanés.

| Bêta-lactamines DCI                | Pricks et IDR                             | Patch-tests  |
|------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
| Benzyl-pénicilline (pénicilline G) | 200/250 – 2000/2500 – 20 000/25 000 IU/mL | 25 000 IU/mL |
| Autres pénicillines                | 0,20/0,25 – 2,0/2,5                       | 250 mg/mL    |
| Céphalosporines                    | –20/25 mg/mL <sup>a</sup>                 |              |
| Monobactames                       |                                           |              |
| Pénèmes                            |                                           |              |

<sup>a</sup> Pour certaines bêta-lactamines, 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.

aux autres bêta-lactamines (céphalosporines, monobactames et pénèmes) [69,77–79]. Enfin, les TC avec ces réactifs devant être effectués séquentiellement et préalablement aux TC avec les bêta-lactamines individuelles, ils augmentent la charge douloureuse pour les enfants et la longueur des séances des séances de tests (5–6 heures, vs 2–3 heures lorsque seules sont testées les bêta-lactamines individuelles). Pour toutes ces raisons, nous-mêmes, ainsi que de nombreuses autres équipes, pédiatriques notamment, ont abandonné les TC à la PPL et la MDM et se contentent d'effectuer des TC avec les bêta-lactamines individuelles.

Pour les antibiotiques autres que les bêta-lactamines, il existe moins de formes solubles utilisables et n'ont été établies que des concentrations jugées non irritantes indicatives. Ce faisant, les TC aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines, qu'ils soient à lecture immédiate ou retardée, ne sont pas validés [80,81].

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 [82]. 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.).

Les examens biologiques explorant les réactions d'HSI sont les dosages des IgE sériques spécifiques, les tests de la 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 céfclor). 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 bêta-lactamines. En théorie, les TLH, CAST et 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'hypersensibilité 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. 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. Ce n'est pas par incompétence de certains laboratoires, mais parce 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 dis-

semblables, d'un laboratoire à un autre [83,84]. 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) [83,85].

Les tests in vitro explorant les réactions d'hypersensibilité 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. Enfin, et malgré d'importants progrès récents [86], apportés notamment par le développement des ELISPOTs (Enzyme-linked ImmunoSpots, permettant de quantifier les cellules exprimant sélectivement telle ou telle cytokine) [87,88], la sensibilité et la spécificité de ces tests restent faibles pour la grande majorité des médicaments, et des faux-positifs sont fréquemment observés chez des patients atteints d'une authentique HSI médicamenteuse [89,90]. Pour toutes ces raisons, les indications des tests in vitro explorant l'HS non immédiate aux médicaments restent pour l'instant limitées [83,84].

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 qui permet avec une quasi-certitude de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse [3,77,91].

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) et/ou à des médicaments jugés inutiles ou peu utiles [3,91]. Chez ces derniers, les TPM doivent être effectués avec des médicaments 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. 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 [27–29,50,52] et infirment le diagnostic d'hypersensibilité 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 permettraient d'identifier des patients authentiquement allergiques, non identifiés par les

TPM de courte durée, sans, pour autant, augmenter le risque de réaction grave [24,51,73,92–94].

Enfin, depuis quelques années et suite aux réflexions effectuées par certaines équipes [42], la tendance est, après un calcul soigneux du rapport bénéfice/risque, 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 diagnostic différentiel. De même, il est préconisé, même s'il n'existe encore aucune recommandation internationale formelle, de faire effectuer les TPM sur plusieurs jours consécutifs à domicile ( $\pm$  j1–j2 à l'hôpital), chez les patients, enfants notamment, ayant présenté des réactions peu graves de chronologie non immédiate [47–53], soit en première intention, soit en seconde intention, sur la négativité des TC. Cette attitude est justifiée par le fait que, outre le caractère douloureux des IDR chez l'enfant et la relativement faible sensibilité des TC à lecture retardée, la majorité des TPM prolongés est parfaitement tolérée, confirmant donc la fréquente absence d'hypersensibilité 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 [24,51,73,94].

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 [24,95]. Le risque de réactivité croisée le plus élevé est rapporté entre les aminopénicillines et les aminocéphalosporines, qui possèdent des chaînes latérales présentant une forte homologie.

Selon les recommandations internationales, le bilan allergologique devrait être effectué dans les 4–6 semaines suivant la réaction présumée allergique [65]. Peut-être, pourrait-on attendre un peu plus, sauf en cas d'urgence absolue, car certaines études, déjà anciennes, ont montré qu'une importante proportion des individus tolérant les bêta-lactamines présentait 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 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois après la réaction (patients allergiques) ou le traitement bien toléré (sujets témoins, non allergiques) [90]. 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 bêta-lactamines, 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 [96,97]. En revanche, les sensibilisations retardées sont plus durables que les sensibilisations immédiates et restent détectables pendant de nombreuses années après la réaction.

## 5. Prévention des récives

Chez les enfants chez lesquels une HS médicamenteuse est prouvée ou hautement probable, la prévention des récives repose sur l'éviction à vie de l'antibiotique en cause et des antibiotiques apparentés présentant une réactivité croisée avec cet antibiotique. 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 (Bactrim® chez les enfants infectés par le VIH, par exemple) [98,99]. 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.

## 6. 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, souvent plus coûteux, moins efficaces et susceptibles de sélectionner des germes multirésistants, et plus dangereux, avec, pour conséquences, 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 étiquetés « allergiques » aux bêta-lactamines [100–102]. Comme cela a déjà été évoqué plus haut, une des situations caricaturales du risque de ne pas documenter une allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant est celle de la fillette étiquetée « allergique » à ces antibiotiques, chez laquelle 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 4–6 semaines et un à deux 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 bêta-lactamines. 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 bêta-lactamines, 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 sont 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 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 la substance suspecte 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 toléreraient 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'hypersensibilité médicamenteuse.

Enfin, 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 a 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.

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## Références

- [1] Erkokoglu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir 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 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;71:149–61.
- [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. *Pediatr* 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, Cakir M, Akkol M, 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] Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrin A, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:874–80.
- [11] Kamada M, Twarog F, Leung DY. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. *Allergy Proc* 1991;12:347–50.
- [12] 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.
- [13] Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:38–41.
- [14] Chiriac AM, Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:323–9.
- [15] 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.
- [16] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Torres MJ, Salas M, Ariza A, Fernandez TD. Understanding the mechanisms in accelerated drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;45:300–27.
- [21] Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005;18:160–75.
- [22] Noguera-Morel L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin N Am* 2014;61:403–26.
- [23] Segal AR, Doherty KM, Legott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:e1082–96.
- [24] 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.
- [25] Hebert AA, Sigman ES, Levy ML. Serum sickness-like reactions from cefaclor in children. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:805–8.
- [26] 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.
- [27] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic-Velickovic T, Tmusic V, 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.
- [28] 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.
- [29] Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319–23.

- [30] 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.
- [31] Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124-33.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Kaya A, Erkoçoglu M, Senkon OG, Ekici FK, Toyran M, Cetin JJ, et al. Confirmed penicillin allergy among patients receiving benzathin-penicillin prophylaxis for acute rheumatic fever. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:289-92.
- [35] 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.
- [36] Husby S. Sensitization and tolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:237-41.
- [37] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous diseases and drug reactions in HIV infections. *N Engl J Med* 1993;328:1670-4.
- [38] Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human Herpes Virus-6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:255-60.
- [39] 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].
- [40] 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.
- [41] Gurwitz JH, Zvorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991;114:956-66.
- [42] Mirakian R, Leech SC, Krishna M, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300-27.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Ramsey M, Reacher M, O'Flynn CO, Buttery R, Hadden C, Cohen B, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunized English population. *Arch Dis Child* 2002;87:202-6.
- [47] 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.
- [48] Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonzo E, Torres MJ, Fuentes V, Martinez-Molero MJ, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229-33.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Hjørtlund 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.
- [52] 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:e160033 [8 pages].
- [53] 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 (Madr)* 2011;39:337-41.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:494-9.
- [57] 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.
- [58] Evain-Brion, Berveiller P, Gil S. Placental transfer of drugs. *Thérapie* 2014;69:3-11.
- [59] 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.
- [60] Dayan AD. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk in man. *Vet Microbiol* 1993;35:213-26.
- [61] 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.
- [62] Wong BBL, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:169-74.
- [63] Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:1-7.
- [64] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin tests-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:195-9.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Ponvert C, Le Clainche L, De Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactams in children. *Pediatr* 1999;104:e45 [9 pages].
- [69] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity to cephalosporins in children. *Pediatr* 2008;122:521-7.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Birchler A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
- [73] 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* 2017;00:1-6, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12826> [00:16].
- [74] 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.

- [75] Bousquet PJ, Arnous B, Daures JP, Demoly P, Co-Minh MBC. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1314–6.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183–93.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] Sanchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Chiaverini Ensina LF, Gonzalez-Diaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non-betalactam antimicrobial agents: a statement of the WAO special committee on drug allergy. *WAO* 2013;6:18 [10 pages].
- [82] 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.
- [83] Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodriguez-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.
- [84] Dona I, Torres MJ, Montanez MI, Fernandez TD. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:e10 [11 pages].
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] Martin M, Wurpts G, Ott H, Baron JM, Erdmann S, Merck HP, et al. In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy* 2010;65:32–9.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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 Invest Allergol Clin Immunol* 2013;25:369–70.
- [93] Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Herskho K, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically delayed-onset penicillin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:669–75.
- [94] 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.
- [95] Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-reactivity among betalactams. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:24 [12 pages].
- [96] 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.
- [97] Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Rodriguez-Bala JL, Gamoz E, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009;63:242–8.
- [98] Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:3–9.
- [99] De Groot H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1305–9.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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 Immunol Pract* 2016;4:926–31.