

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-212

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine du Travail

par

Amélie MEAR

née le 31 juillet 1989 à Doullens

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2019

EVALUATION D'UN PROTOCOLE DE REINTRODUCTION MEDICAMENTEUSE ORALE AUX BETA-LACTAMINES EN DEUX DOSES, SANS TESTS CUTANES PREALABLES, CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 16 ANS AYANT UNE HISTOIRE CLINIQUE PEU EVOCATRICE D'ANAPHYLAXIE IgE-MEDIEE OU DE TOXIDERMIE AUX BETA-LACTAMINES

Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Luc COLAS

Table des matières

Table des tableaux	2
Table des figures	2
Remerciements	3
Liste des abréviations	4
Introduction	5
Méthodes	9
A – Population	9
B – Méthodes	10
1 – Algorithme clinique utilisé en consultation	10
2 – Caractéristiques étudiées	11
C – Analyses statistiques	13
1 – Critère de jugement principal et critère de jugement secondaire	13
2 – Taille de l'échantillon	13
3 – Méthodes statistiques	13
Résultats	14
A – Description de la population	14
B – Résultats principaux	14
C – Analyses univariées	16
D – Analyse de l'algorithme clinique utilisé en consultation	18
1 – Tableau de contingence	18
2 – Analyse de la performance de l'algorithme clinique	19
Discussion	20
Conclusion	29
Bibliographie	30

Table des tableaux

Tableau 1 : Description de la population	33
Tableau 2 : Survenue d'une réaction d'hypersensibilité non grave, immédiate ou retardée, lors du TRO	15
Tableau 3 : Antécédents des enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité non grave immédiate lors du TRO	17
Tableau 4 : Antécédents des enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité non grave retardée lors du TRO	17
Tableau 5 : Tableau de contingence	18
Tableau 6 : Tableau des profils en lignes	19

Table des figures

Figure 1 : Algorithme clinique	10
--------------------------------------	----

Remerciements

Je remercie Monsieur le Professeur Antoine Magnan d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Luc Colas, pour sa proposition de sujet. Je le remercie également pour m'avoir appris les bases de l'allergologie, alors que je débutais dans cette discipline.

Je remercie les autres membres du jury, Madame le Professeur Christèle Gras-Le Guen et Monsieur le Professeur Cyrille Hoarau, d'avoir accepté de siéger à cette thèse.

Je remercie Mesdames les Docteurs Hélène Colas, Isabelle Beaugendre, Aurélie Baron-Thurotte et Marine Masbernard pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

Je remercie particulièrement les parents et les enfants d'avoir accepté de participer à cette étude.

Je remercie Mesdames les Docteurs Claire Bernier et Marie-Elodie Sarre pour tout ce qu'elles m'ont appris dans le domaine de la dermato-allergologie.

Je remercie l'ensemble des autres médecins qui ont participé à ma formation, en particulier Mesdames et Messieurs les Docteurs Virginie Naël, Claire Longuenesse, Claire Gordeeff, Jean-Paul Pousset, Caroline Bouju et Vincent Jubé. Ils ont su me transmettre leurs connaissances avec bienveillance et je les en remercie.

Je remercie également Monsieur le Docteur Yannick Jobic, pour son soutien précieux dans les débuts de mes études de médecine.

Enfin, je remercie mes parents et mes sœurs pour leur soutien à « l'éternelle étudiante ». Je remercie aussi particulièrement ma grand-mère, ma tante et mon oncle, qui m'ont été un soutien précieux pendant mon externat.

Liste des abréviations

CPP	Comité de Protection des Personnes
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
EMP	Exanthème Maculo-Papuleux
IDR	Intradermoréaction
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
RHS	Réaction d'hypersensibilité
TAB	Test d'Activation des Basophiles
TRO	Test de Réintroduction Orale

Introduction

Les allergies aux bêtalactamines sont surestimées chez l'enfant [1-3], car elles sont souvent confondues avec les manifestations cliniques d'une infection virale. Une étude de Caubet et al. [2] retrouvait seulement 6,8% de véritables allergies à la pénicilline chez des enfants se présentant aux urgences pour une éruption urticarienne ou un exanthème maculo-papuleux. En effet, les infections virales elles-mêmes sont la cause la plus fréquente des éruptions cutanées chez l'enfant [2]. En outre, chez l'enfant, la prise d'antibiotiques dans le cadre d'une infection virale peut entraîner la survenue d'éruptions cutanées ne faisant pas intervenir la mémoire immunologique, mais pouvant faire poser à tort un diagnostic d'allergie aux antibiotiques [2].

Les bêtalactamines étant les antibiotiques les plus fréquemment prescrits en France [4], ce sont les antibiotiques les plus fréquemment mis en cause dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses chez l'enfant [5]. Les études retrouvent une prévalence allant de 2,8% à 7,87% [6-10]. L'Amoxicilline est responsable à elle seule de presque deux tiers des cas [5].

Il est particulièrement important pour les patients de faire la distinction entre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou non-allergiques aux antibiotiques. En effet, un diagnostic d'allergie à un antibiotique posé par excès priverait l'enfant d'une classe thérapeutique médicamenteuse efficace en première intention et ayant un moindre impact sur l'écologie bactérienne, notamment en ce qui concerne la survenue de résistances aux antibiotiques [11]. A l'inverse, méconnaître une authentique allergie exposerait l'enfant à une réaction d'hypersensibilité potentiellement grave lors de la reprise de l'antibiotique.

Les réactions d'hypersensibilité allergiques sont des réactions d'hypersensibilité de mécanisme immunologique, spécifiques d'un antigène particulier. Cet antigène est alors nommé « allergène ». Les réactions d'hypersensibilité allergiques peuvent être médiées par des anticorps de type IgE (réactions d'hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs [12]), des lymphocytes T (réactions d'hypersensibilité de type IV selon la classification de Gell et Coombs [12]) ou d'autres types d'anticorps ou de cellules. Les réactions d'hypersensibilité allergiques de type I nécessitent un premier contact avec l'antigène, appelé phase de sensibilisation. Cette phase de sensibilisation est asymptomatique. Lors de ce premier contact avec l'antigène, les lymphocytes B qui le reconnaissent synthétisent des IgE spécifiques de cet antigène. Ces IgE vont se fixer sur les polynucléaires basophiles et les mastocytes. Lors du deuxième contact avec l'antigène, maintenant devenu allergène, celui-ci se fixe sur les IgE

qui lui sont spécifiques, ce qui entraîne une dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, qui induit notamment la libération d'histamine, responsable des symptômes observés dans ce type de réaction d'hypersensibilité (urticaire, angiœdème, rhino-conjonctivite, crise d'asthme et/ou choc anaphylactique). Les réactions d'hypersensibilité de type IV nécessitent également une phase de sensibilisation à l'antigène. Dans ce cas, l'antigène est capté par des cellules présentatrices d'antigène et présenté aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Cette présentation de l'antigène entraîne le développement de lymphocytes T mémoire. Lors du deuxième contact avec l'antigène, devenu allergène, les lymphocytes T mémoire s'activent, se multiplient et migrent vers la peau, où ils induisent le recrutement de macrophages, et par conséquent une réaction inflammatoire. Les réactions d'hypersensibilité allergiques de type IV nécessitant l'activation des lymphocytes T mémoire, le déclenchement des symptômes se fait dans les quelques jours suivant l'exposition à l'allergène, contrairement aux réactions d'hypersensibilité de type I où les symptômes surviennent dans les minutes voire l'heure suivant l'exposition. Il existe par ailleurs des réactions d'hypersensibilité non allergiques, qui ne dépendent pas d'un mécanisme immunologique et ne sont donc pas spécifiques d'un allergène donné. Par exemple, certains aliments ou médicaments, tels que la Codéine, induisent une libération d'histamine de façon non spécifique. Ils peuvent donc induire des symptômes semblables à ceux d'une réaction d'hypersensibilité allergique IgE-médiée, mais le mécanisme n'étant pas de nature immunologique, il n'y aura pas de « mémorisation » du facteur déclenchant par le système immunitaire. La survenue d'une réaction ne sera donc pas nécessairement systématique lors d'une nouvelle exposition au facteur déclenchant. Tout l'intérêt du bilan allergologique est de déterminer si la réaction d'hypersensibilité observée est de mécanisme immunologique ou non.

Selon les recommandations actuelles, l'exploration d'une réaction d'hypersensibilité aux bêtalactamines chez l'enfant repose sur une anamnèse rigoureuse, la réalisation de tests cutanés, d'éventuels tests *in vitro* et d'un test de réintroduction orale (TRO) avec l'antibiotique incriminé, en l'absence de contre-indication [13]. La nature des tests cutanés réalisés diffère selon le type d'allergie recherchée. Les réactions d'hypersensibilité allergiques immédiates, IgE-médiées (de type I selon la classification de Gell et Coombs [12]), sont recherchées par des prick-tests avec une lecture à 20 minutes, et éventuellement des intradermoréactions (IDR) avec une lecture à 20 minutes, en cas de négativité des prick-tests. Les réactions d'hypersensibilité allergiques retardées (de type IV selon la classification de Gell et Coombs [12]) sont recherchées par des tests épicutanés et des intradermoréactions (IDR) avec des lectures à 48 et

96 heures. Selon les recommandations actuelles [14], les prick-tests et les IDR sont réalisés à une concentration de 20 mg/ml pour l'Amoxicilline et de 2 mg/ml pour les céphalosporines. Les patch-tests sont produits à partir du médicament dilué à 5% dans de la vaseline, pour l'Amoxicilline et les céphalosporines. Il n'existe actuellement pas de tests commercialisés pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilité des types II ou III. Ces deux types de réactions d'hypersensibilité ne sont pas traités dans cette étude, car leur symptomatologie diffère de celles des réactions d'hypersensibilité allergiques de types I et IV et ne prête donc pas à confusion avec des éruptions cutanées non spécifiques de l'enfant.

Chez l'adulte, la valeur des tests cutanés avec lecture à 20 minutes (prick-tests et IDR) est très bonne pour le diagnostic des hypersensibilités immédiates aux bêtalactamines [15]. Cependant, chez l'enfant, les tests cutanés ont une faible valeur diagnostique : selon une étude de Caubet et al. [2], leur sensibilité et leur spécificité seraient respectivement de 66,7% et 91,5% pour tous types de réactions d'hypersensibilité confondus (types I et IV de la classification de Gell et Coombs [12]), avec cependant une disparité entre les différents types de réactions. Ainsi, la sensibilité des tests cutanés serait de 75% et leur spécificité de 97,3% pour les réactions d'hypersensibilité immédiate, et respectivement de 50% et 86,7% pour les réactions d'hypersensibilité retardée.

Dans l'étude de Caubet et al. [2], un TRO avec l'antibiotique incriminé avait été réalisé chez tous les enfants suspects d'allergie aux bêtalactamines, quels que soient les résultats des tests cutanés. 50% des enfants qui avaient des tests cutanés positifs ont finalement toléré la bêtalactamine incriminée (pénicilline principalement) lors du test de réintroduction, ce qui montre bien les limites des tests cutanés chez l'enfant. Par ailleurs, les tests cutanés sont souvent perçus comme douloureux et sont difficilement tolérés par les enfants, en particulier pour les prick-tests et les IDR.

Une étude de Moral et al. [16] proposait déjà d'effectuer un TRO aux bêtalactamines en première intention, sans faire de tests cutanés préalables, chez les enfants de moins de 15 ans à faible risque d'hypersensibilité IgE-médiée. Dans cette étude, les tests cutanés n'étaient réalisés que chez les enfants présentant soit une réaction urticarienne dans l'heure suivant la prise de l'antibiotique, soit deux réactions d'hypersensibilité cohérentes au même médicament, soit une toxidermie sévère, soit enfin une réaction à un médicament injectable. Les TRO réalisés sans tests cutanés préalables chez les enfants à faible risque n'avaient confirmé l'allergie que pour 1 enfant sur les 51 ayant bénéficié du TRO, soit 2%. D'autres études [17-20] suggèrent que la

réalisation d'un TRO sans tests cutanés préalables chez des enfants à faible risque d'anaphylaxie serait sans danger et permettrait d'éviter de poser des diagnostics d'allergie médicamenteuse en excès. Outre le fait d'épargner aux enfants des tests cutanés peu utiles et douloureux, le fait de ne pas réaliser systématiquement des tests cutanés lorsqu'ils ne sont pas nécessaires permettrait également de limiter le temps pendant lequel il existe un doute sur une allergie et pendant lequel le médecin traitant et/ou le pédiatre doit faire appel à des alternatives thérapeutiques, parfois moins adaptées, en cas de pathologie infectieuse chez l'enfant.

Malgré ces études publiées, il n'existe actuellement pas de consensus concernant la réalisation de tests cutanés en cas de suspicion d'allergie médicamenteuse aux bêtalactamines chez l'enfant [21]. Une étude de Foong et al. [22] retrouvait même une très grande disparité des pratiques dans les 16 pays concernés par l'étude (89% de médecins travaillant en Europe et au Royaume-Uni ; 11% dans d'autres pays : Etats-Unis, Australie, Afrique du Sud), mais aussi entre des centres d'un même pays. Selon la dernière revue de la littérature internationale sur ce sujet [21], la tendance est cependant à la réalisation de TRO d'emblée chez les enfants rapportant des réactions non immédiates et peu préoccupantes aux bêtalactamines.

Lors des consultations d'allergologie médicamenteuse pédiatriques, un algorithme clinique était utilisé pour stratifier le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité lors des TRO. Cet algorithme avait été élaboré à partir des dernières recommandations internationales concernant l'exploration des suspicions d'allergies médicamenteuses chez l'enfant [23], avec des adaptations tenant compte de la pratique clinique et des ressources techniques disponibles au CHU (les tests in vitro tels que le test d'activation des basophiles (TAB) ne sont par exemple pas disponibles au laboratoire du CHU). Suite aux études précitées, une évolution des pratiques professionnelles a eu lieu dans le service. En raison de la faible valeur diagnostique des tests cutanés aux bêtalactamines chez l'enfant, ceux-ci ne sont désormais plus réalisés que chez les enfants ayant présenté des signes de gravité lors de la réaction initiale ou pour lesquels l'anamnèse est très évocatrice d'une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée, afin de confirmer avec certitude la nature allergique de la réaction, tout en évitant les risques liés à la réalisation d'un TRO. Au contraire, dans les cas où la symptomatologie clinique présentée ne correspond vraisemblablement pas à une réaction IgE-médiée ou à une toxidermie et que l'enfant n'a pas présenté de signe de gravité lors de la réaction initiale, la bêtalactamine incriminée est réintroduite directement. Le TRO a généralement lieu en consultation, avec une surveillance hospitalière de l'enfant au décours

pour vérifier l'absence de réaction. Le TRO est réalisé en hospitalisation de jour si l'enfant présente des comorbidités pouvant entraîner des complications lors du TRO.

Afin d'objectiver le bien-fondé de cette pratique, nous avons étudié de façon prospective la survenue de réactions lors de la réalisation de TRO sans tests cutanés préalables chez les enfants rapportant une réaction d'hypersensibilité, de type I ou IV selon la classification de Gell et Coombs, sans critères de gravité.

Méthodes

A – Population

Cette étude prospective et observationnelle incluait l'ensemble des enfants de moins de 16 ans admis en consultation d'allergologie médicamenteuse pédiatrique au CHU de Nantes, ainsi que dans deux cabinets libéraux nantais, de septembre 2017 à juillet 2019, pour l'exploration d'une suspicion d'allergie à une bêtalactamine. Les praticiens des deux cabinets libéraux travaillaient en collaboration étroite avec le CHU de Nantes et utilisaient les mêmes protocoles pour l'exploration des suspicions d'allergies médicamenteuses chez l'enfant que le CHU. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile-de-France III le 12 juin 2018.

Parmi ces enfants, seuls ceux présentant un faible risque de réaction d'hypersensibilité allergique IgE-médiée ou retardée à la bêtalactamine incriminée ont été inclus. Le risque faible d'hypersensibilité IgE-médiée ou retardée était défini par l'absence de signes de gravité lors de la réaction initiale (urticaire et/ou angioœdème pour les réactions d'hypersensibilité immédiates et absence d'adénopathie, d'ulcération muqueuse, de décollement cutané, de bulle, de signe de Nikolski, de purpura, de nécrose cutanée, de desquamation, d'altération des fonctions hépatique et/ou rénale et de nécessité d'hospitalisation pour les réactions d'hypersensibilité retardées), un délai de survenue peu compatible avec le type de réaction cutanée (réaction de type I selon la classification de Gell et Coombs survenant dans un délai supérieur à 6 heures ou réaction de type IV survenant dans un délai inférieur à 24 heures) et l'existence d'un cofacteur infectieux pouvant expliquer autrement la réaction clinique présentée.

Etaient exclus les enfants présentant des antécédents ou des comorbidités pouvant constituer un risque ou une contre-indication lors de la réalisation du TRO (épisode infectieux en cours, asthme sévère, insuffisance respiratoire sévère, mucoviscidose, cardiopathie, QT long, maladie sérique, prise de bêta-bloquants dans les 7 jours précédents ou grossesse en

cours), ceux ayant présenté une réaction d'hypersensibilité évocatrice d'allergie de type II ou III selon la classification de Gell et Coombs, ceux pour lesquels des tests cutanés à la bêtalactamine incriminée avaient déjà été réalisés avant la consultation et ceux pour lesquels une réintroduction médicamenteuse sous forme IV était indispensable. Étaient également vérifiés l'absence de prise d'un traitement médicamenteux pouvant masquer les premiers signes d'une réaction allergique de faible intensité lors du TRO (prise d'antihistaminiques ou de corticoïdes per os dans les 5 jours précédant le TRO) et l'absence de voyage à l'étranger prévu dans les 7 jours suivant le TRO, afin que les parents n'aient pas de difficultés à signaler une éventuelle réaction retardée suite au TRO. Enfin, le consentement d'un des représentants légaux de l'enfant était requis. Le consentement de l'enfant était également demandé lorsque son âge le permettait. Etant dans le cadre d'une recherche non interventionnelle, une attestation de recueil de non-opposition était remplie par le médecin investigateur pour chaque enfant inclus, après information claire, loyale et appropriée des parents et de l'enfant.

B – Méthodes

1 – Algorithme clinique utilisé en consultation

L'algorithme clinique utilisé pendant les consultations d'allergologie médicamenteuse pédiatriques pour déterminer les enfants à bas risque d'allergie pour lesquels des tests préalables étaient réalisés ou pas avant le TRO est présenté sur la figure 1 :

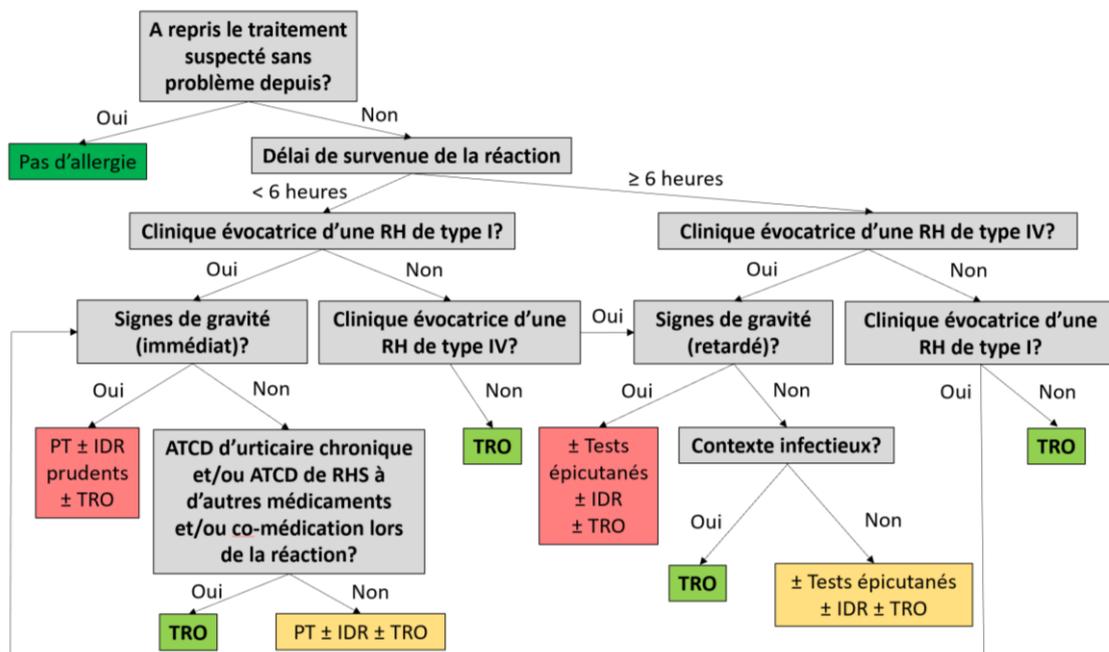


Figure 1 : Algorithme clinique

Lors de la réalisation de cette étude, nous souhaitions savoir si les enfants pour lesquels des tests cutanés préalables auraient auparavant été réalisés présentaient davantage de réactions d'hypersensibilité lors des TRO que les autres enfants. Les critères utilisés pour établir cet algorithme étaient exclusivement cliniques et étaient recueillis par l'interrogatoire des parents et/ou la lecture du carnet de santé de l'enfant si celui-ci était disponible.

Dans cette étude, nous n'avons inclus que les enfants à bas risque d'allergie. Les parties de l'algorithme colorées en rouge n'ont donc pas été explorées. Pour le reste des enfants, nous avons considéré deux groupes : ceux qui, selon l'algorithme clinique, auraient bénéficié d'un TRO d'emblée (en vert), et ceux pour lesquels auraient été réalisés préalablement des tests cutanés, éventuellement suivis d'un TRO (en orange). Pour chacun de ces groupes, nous avons regardé a posteriori si notre algorithme clinique était pertinent pour classer les enfants devant bénéficier de tests cutanés préalables ou pas.

2 – Caractéristiques étudiées

Lors de la consultation d'inclusion, il était demandé aux parents si leur enfant présentait des antécédents personnels d'eczéma atopique, d'asthme ou d'urticaire chronique. L'existence d'un terrain atopique familial était également recherchée. Nous recherchions plusieurs informations concernant la réaction d'hypersensibilité initialement présentée par l'enfant : les signes cliniques constatés, le délai de survenue de la réaction après la prise de la première dose du traitement, le délai de résolution de la réaction, la voie d'administration du médicament, l'existence d'une prise antérieure de l'antibiotique suspecté, une éventuelle co-médication et le délai écoulé entre la survenue de la réaction et l'exploration allergologique. Nous recherchions également l'existence d'un cofacteur infectieux chez l'enfant ou dans son entourage lors de la réaction initiale. La description de la population a été faite en distinguant trois classes d'âge : les jeunes enfants (< 6 ans), les enfants d'âge scolaire (≥ 6 ans et < 13 ans) et les adolescents (≥ 13 ans et < 17 ans).

3 – Déroulement de la consultation et du TRO

Lors de la consultation, un examen clinique orienté, comportant une prise de la tension artérielle, du pouls, de la taille et du poids de l'enfant, ainsi qu'un examen cardio-pulmonaire et cutané était réalisé. En l'absence de contre-indication au TRO (infection virale en cours notamment), le TRO à la bêtalactamine incriminée était réalisé, sans tests cutanés préalables, sous la surveillance de l'allergologue.

Le TRO était classiquement réalisé en deux doses. Une première dose, correspondant à un dixième de la dose-poids, était administrée à l'enfant par voie orale. En cas d'absence de réaction adverse dans les 30 minutes suivant cette première dose, une dose-poids complète était administrée. L'enfant restait en surveillance pendant une heure supplémentaire en salle d'attente, sous la surveillance de ses parents. Les parents avaient l'instruction de prévenir immédiatement l'allergologue en cas de survenue d'une réaction, quelle qu'elle soit. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité potentiellement allergique au décours du TRO, l'allergologue mettait en place la prise en charge adaptée [24, 25] et notifiait les symptômes présentés par l'enfant, la prise en charge mise en place, le délai de résolution de la réaction et ses conséquences éventuelles. En cas d'absence de réaction dans l'heure suivant l'administration de la deuxième dose, le retour à domicile de l'enfant était autorisé. Les coordonnées de l'allergologue étaient remises aux parents de l'enfant, afin qu'ils puissent le prévenir en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité retardée dans la semaine suivant le TRO. Un TRO était considéré comme étant positif en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, de type I ou de type IV selon la classification de Gell et Coombs, dans un délai de 7 jours suivant le TRO. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité suite au TRO, la présence de signes de gravité était recherchée. Ces signes de gravité étaient les mêmes que ceux définis précédemment dans les critères d'exclusion. La dose-poids utilisée lors des TRO dépendait de la bêtalactamine testée et du poids de l'enfant. Pour les enfants d'un poids inférieur à 40 kg, la dose-poids était de 25 mg/kg pour les pénicillines (correspondant à une dose journalière de 50 mg/kg/jour), et de 4 mg/kg pour les céphalosporines (correspondant à une dose journalière de 8 mg/kg/jour). Les enfants d'un poids supérieur à 40 kg recevaient une dose adulte, soit 1000 mg pour les pénicillines et 200 mg pour les céphalosporines.

Comme il n'existe actuellement pas de consensus sur le protocole de réintroduction des bêtalactamines chez l'enfant, certains allergologues préféraient réaliser le TRO en une seule dose. La dose administrée était alors une dose-poids complète, suivie d'une surveillance hospitalière d'une heure. La surveillance post-TRO était identique.

C – Analyses statistiques

1 – Critère de jugement principal et critère de jugement secondaire

Le critère de jugement principal était le nombre d'enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée ou retardée sévère suite à la réalisation du TRO, sur l'ensemble des enfants inclus.

Le critère de jugement secondaire était le nombre d'enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité IgE-médiée ou retardée non sévère suite à la réalisation du TRO, sur l'ensemble des enfants inclus.

2 – Taille de l'échantillon

Le risque de survenue de réactions d'hypersensibilité sévères graves ayant été estimé à 2% suite à l'analyse de la littérature [26], le nombre de sujets nécessaire était de 189 patients pour un risque de première espèce de 5%.

3 – Méthodes statistiques

Les facteurs qualitatifs associés à la survenue de réactions d'hypersensibilité ont été décrits et exprimés en effectif et pourcentage pour chaque modalité. Les variables quantitatives ont été exprimées en minimum-maximum, moyenne, médiane et écart-type à la moyenne.

Les moyennes ont été comparées à l'aide du test T de Student ou du test de Mann-Whitney, selon les conditions d'application. Les pourcentages ont été comparés à l'aide du test du chi-deux, du test de Pearson ou du test exact de Fisher, selon les conditions d'application.

Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil de 5%.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

Résultats

A – Description de la population

195 enfants ont été inclus dans cette étude entre septembre 2017 et juillet 2019. Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1 (cf. Annexe 1).

L'âge moyen des enfants était de 4,4 ans, avec un écart-type de 3,3 ans. L'âge médian était de 3 ans, avec un premier quartile à 2 ans et un troisième quartile à 6 ans. L'âge minimal était de 0,67 ans et l'âge maximal de 16 ans.

L'ensemble des enfants pour lesquels était suspectée une allergie à l'Amoxicilline, à la Cefpodoxime ou à la Céfixime a eu un TRO avec la molécule suspectée. Parmi les 39 enfants présentant une suspicion d'allergie à l'Amoxicilline associée à l'acide clavulanique (Augmentin®), 37 ont eu un TRO avec de l'Augmentin® et 2 ont eu un TRO avec de l'Amoxicilline, en raison de contraintes lors des consultations (Amoxicilline privilégiée si elle était déjà préparée lors des retards de consultation importants). En cas de TRO négatif à l'Amoxicilline chez ces enfants, l'enfant était considéré comme n'étant pas allergique, car l'allergie isolée à l'acide clavulanique est rare, en particulier chez l'enfant [27].

Un enfant présentant une suspicion d'allergie à la Ceftriaxone administrée par voie intramusculaire (IM) a eu un TRO à une céphalosporine différente (la Cefpodoxime), car la Ceftriaxone n'était disponible que par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) et les parents de l'enfant étaient opposés à une réintroduction sous l'une de ces formes. Le TRO s'étant avéré négatif chez cet enfant, l'allergie a été infirmée pour l'ensemble des céphalosporines, car le risque d'allergie isolée à une céphalosporine sans allergie croisée aux autres céphalosporines de même génération est peu probable [28]. Dans la mesure du possible, il a cependant été privilégié de réintroduire la molécule suspectée lors du TRO.

B – Résultats principaux

Aucun enfant n'a présenté de réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée sévère suite à la réalisation du TRO. Le critère de jugement principal de notre étude a donc été vérifié.

Pour le critère de jugement secondaire, 5 enfants sur 195 ont présenté des réactions d'hypersensibilité non graves lors du TRO (cf. tableau 2) :

	Filles (N = 97)		Garçons (N = 98)		Total (N = 195)		
	Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	
Survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate non grave lors du TRO							p-value
Oui	2	2,06	0	0,00	2	1,03	0,2462
Non	95	97,94	98	100,00	193	98,97	
Survenue d'une réaction d'hypersensibilité retardée non grave lors du TRO							
Oui	2	2,06	1	1,02	3	1,54	0,6211
Non	95	97,94	97	98,98	192	98,46	

Tableau 2 : Survenue d'une réaction d'hypersensibilité non grave, immédiate ou retardée, lors du TRO

Deux enfants ont présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate non grave lors du TRO. La bêtalactamine réintroduite était l'Amoxicilline dans les deux cas.

Le premier enfant, âgé de 6 ans, avait des antécédents d'urticaire chronique et avait présenté une urticaire et un angioœdème entre 6 heures et 24 heures après le début du traitement, lors de la réaction initiale. La réaction initiale était survenue 6 mois avant la consultation. Il existait alors un cofacteur infectieux (abcès dentaire). Lors du TRO, l'enfant a présenté une papule urticarienne au niveau du torse, avec un doute sur une deuxième papule au niveau de la taille, 20 minutes après la prise de la première dose. Aucun autre symptôme d'anaphylaxie n'a été constaté et aucun traitement n'a été administré. La résolution des symptômes est survenue spontanément dans l'heure suivant le TRO. L'enfant est rentré à domicile après 1h30 de surveillance.

Le deuxième enfant ayant présenté une réaction immédiate lors du TRO, âgé de 16 ans, n'avait pas d'antécédents médicaux particuliers. Lors de la réaction initiale, il avait présenté une urticaire isolée entre 1 et 6 heures après le début du traitement. L'âge de l'enfant lors de la réaction initiale et le délai de résolution de la réaction n'avaient pas pu être précisés. Il existait un cofacteur infectieux, dont la nature n'était pas non plus précisée. Cet enfant a bénéficié d'un TRO en 2 doses. Il n'a pas présenté de réaction dans la demi-heure suivant la première dose. Il a par contre présenté un érythème du cou et des joues, un prurit du visage, un prurit oculaire et une asthénie 1h30 après le début du TRO, soit 1h après la deuxième dose. La tension artérielle est restée normale. Aucun traitement n'a été administré et la symptomatologie a été résolutive spontanément, en une heure. L'enfant a ensuite pu rentrer à domicile.

Trois enfants ont présenté une réaction d'hypersensibilité retardée non grave suite au TRO. Ces enfants étaient âgés respectivement de 5 ans, 24 mois et 3 ans. Le premier enfant avait des antécédents personnels d'asthme et un terrain atopique familial. Initialement, il avait présenté une urticaire plus de 24 heures après le début d'un traitement par Amoxicilline. La

réaction avait été résolutive en moins de 24 heures. L'enfant était alors traité pour une otite moyenne aiguë. L'enfant n'avait présenté aucune réaction lors du TRO. Trois jours après le TRO, il a présenté une réaction cutanée à type d'exanthème maculo-papuleux, sans signe de gravité, qui a disparu spontanément en quatre jours.

Le deuxième enfant, âgé de 24 mois, ne présentait pas d'antécédents médicaux particuliers hormis une adénite à mycobactérie atypique, pour laquelle il était traité par Clarithromycine au long cours, et un terrain atopique familial. Cet enfant avait présenté 3 mois plus tôt un exanthème maculo-papuleux sans signe de gravité plus de 24 heures après le début d'un traitement IV par Amoxicilline et acide clavulanique, qu'elle avait reçu pour le traitement d'un épisode fébrile. L'examen clinique pré-TRO retrouvait un léger dermographisme. L'enfant n'a présenté aucune réaction lors du TRO. Le lendemain, elle a présenté un rash érythémateux sans signe de gravité, qui a disparu en 48 heures sous traitement antihistaminique.

Le troisième enfant, âgé de 3 ans, n'avait aucun antécédent particulier. Il avait présenté une urticaire plus de 24 heures après le début d'un traitement par Amoxicilline et acide clavulanique, administré dans un contexte infectieux non précisé. La symptomatologie avait disparu en 3 jours à 7 jours. Le TRO, en une dose unique, s'était bien déroulé. Le lendemain du TRO, l'enfant a présenté une urticaire aiguë généralisée isolée, qui a disparu spontanément en moins d'une heure.

Sur les 195 enfants inclus dans l'étude, 98 (50,25%) ont bénéficié d'un TRO en une seule dose. Les deux enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate lors du TRO avaient bénéficié d'un TRO en deux doses. Parmi les 3 enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité retardée suite au TRO, un avait bénéficié d'un TRO en une seule dose et les deux autres d'un TRO en deux doses.

C – Analyses univariées

Compte tenu du faible nombre d'enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité lors du TRO, il n'a pas été possible de réaliser des analyses bivariées pour déterminer les facteurs associés à ces réactions. Nous avons cependant recherché si les enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité lors du TRO présentaient plus fréquemment certains antécédents que les enfants qui n'avaient pas réagi. Les informations concernant ces antécédents sont récapitulés dans les tableaux 3 et 4, respectivement pour les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées :

		Enfants n'ayant pas présenté de réaction d'hypersensibilité immédiate lors du TRO (N = 193)		Enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate (non grave) lors du TRO (N = 2)		Effectif total (N = 195)		p-value
		Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	
Antécédents personnels d'asthme	Oui	34	17,62	0	0,00	34	17,44	1,0000
	Non	159	82,38	2	100,00	161	82,56	
Antécédents personnels d'eczéma atopique	Oui	49	25,39	0	0,00	49	25,13	1,0000
	Non	144	74,61	2	100,00	146	74,87	
Antécédents familiaux d'atopie	Oui	66	34,20	0	0,00	66	33,85	0,5499
	Non	127	65,80	2	100,00	129	66,15	
Antécédents personnels d'urticaire chronique spontanée	Oui	2	1,04	1	50,00	3	1,54	0,0306
	Non	191	98,96	1	50,00	192	98,46	
Antécédents personnels d'autres suspicions d'allergies médicamenteuses	Oui	16	8,29	1	50,00	17	8,72	0,1672
	Non	177	91,71	1	50,00	178	91,28	
Prise de traitements médicamenteux lors du TRO	Oui	25	12,95	0	0,00	25	12,82	1,0000
	Non	168	87,05	2	100,00	170	87,18	
Prise antérieure de l'antibiotique suspecté	Oui	151	78,24	1	50,00	152	77,95	0,3933
	Non	39	20,21	1	50,00	40	20,51	
	NSP	3	1,55	0	0	3	1,54	

Tableau 3 : Antécédents des enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité non grave immédiate lors du TRO

		Enfants n'ayant pas présenté de réaction d'hypersensibilité retardée lors du TRO (N = 192)		Enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité retardée (non grave) lors du TRO (N = 3)		Effectif total (N = 195)		p-value
		Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	
Antécédents personnels d'asthme	Oui	33	17,19	1	33,33	34	17,44	0,4390
	Non	159	82,81	2	66,66	161	82,56	
Antécédents personnels d'eczéma atopique	Oui	49	25,52	0	0,00	49	25,13	0,5738
	Non	143	74,48	3	100,00	146	74,87	
Antécédents familiaux d'atopie	Oui	64	33,33	2	66,67	66	33,85	0,5499
	Non	128	66,67	1	33,33	129	66,15	
Antécédents personnels d'urticaire chronique spontanée	Oui	3	1,56	0	0,00	3	1,54	1,0000
	Non	189	98,44	3	100,00	192	98,46	
Antécédents personnels d'autres suspicions d'allergies médicamenteuses	Oui	17	8,85	0	0,00	17	8,72	0,1672
	Non	175	91,14	3	100,00	178	91,28	
Prise de traitements médicamenteux lors du TRO	Oui	24	12,50	1	33,33	25	12,82	1,0000
	Non	168	87,50	2	66,67	170	87,18	
Prise antérieure de l'antibiotique suspecté	Oui	149	77,6	3	100,00	152	77,95	0,3933
	Non	40	20,83	0	0,00	40	20,51	
	NSP	3	1,56	0	0	3	1,54	

Tableau 4 : Antécédents des enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité non grave retardée lors du TRO

On remarque que les antécédents ne sont pas statistiquement différents entre les enfants qui ont réagi lors du TRO et ceux qui n'ont pas réagi, à l'exception des antécédents d'urticaire

chronique spontanée chez les enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate lors du TRO. En effet, les enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate non grave lors du TRO avaient plus fréquemment des antécédents d'urticaire chronique spontanée que les enfants n'ayant pas réagi ($p = 0,0306$).

D – Analyse de l'algorithme clinique utilisé en consultation

L'absence d'intérêt à réaliser des tests cutanés chez les enfants à bas risque d'allergie avant le TRO a été démontré par le respect de notre critère de jugement principal. Cependant, dans d'autres centres, les tests cutanés restent fréquemment réalisés pour les enfants à bas risque d'allergie ne présentant pas d'autres causes évidentes pouvant expliquer la survenue d'une éruption cutanée lors de la prise de l'antibiotique. Nous avons repris l'algorithme clinique utilisé antérieurement lors des consultations d'allergologie médicamenteuse pédiatrique pour déterminer les enfants à bas risque d'allergie pour lesquels des tests préalables étaient réalisés ou pas avant le TRO, afin de savoir si les enfants pour lesquels des tests cutanés préalables auraient auparavant été réalisés présentaient davantage de réactions d'hypersensibilité lors des TRO que les autres enfants.

1 – Tableau de contingence

Nous avons considéré cet algorithme clinique comme étant un test diagnostique : les enfants qui étaient classés comme devant bénéficier de tests cutanés préalables devaient logiquement présenter des TRO positifs plus fréquemment que ceux pour lesquels un TRO était indiqué d'emblée. Nous avons donc cherché à évaluer cette procédure diagnostique, afin de déterminer la validité de cet algorithme.

Le tableau de contingence obtenu était le suivant :

	Enfants avec TRO positif	Enfants avec TRO négatif	Total
Enfants avec TRO sans tests cutanés préalables indiqué	2	102	104
Enfants avec TRO sans tests cutanés préalables non indiqué	3	88	91
Total	5	190	195

Tableau 5 : Tableau de contingence

A partir de ce tableau de contingence, nous avons construit le tableau des profils en lignes en divisant l'effectif de chaque case par le total de la ligne correspondante. Nous avons obtenu le tableau 6 suivant :

	Enfants avec TRO positif	Enfants avec TRO négatif	Total
Enfants avec TRO sans tests cutanés préalables indiqué	1,90%	98%	100%
Enfants avec TRO sans tests cutanés préalables non indiqué	3,20%	96,70%	100%
Total	2,60%	97,40%	100%

Tableau 6 : Tableau des profils en lignes

Le TRO était donc positif pour 2,6% de la population étudiée. La proportion de TRO positifs était plus importante dans le groupe où le TRO direct n'était pas indiqué (3,2%) que dans le groupe où il l'était (1,9%).

2 – Analyse de la performance de l'algorithme clinique

a – Caractéristiques intrinsèques

La sensibilité de l'algorithme clinique était de 40% et sa spécificité de 46,3%. Notre algorithme clinique s'avérait donc à la fois peu sensible et peu spécifique. Le rapport de vraisemblance positif était de 0,7 et le rapport de vraisemblance négatif était de 1,3. Le TRO direct aurait donc été indiqué 0,7 fois plus souvent chez les enfants reconnus allergiques que chez les autres enfants. Cependant, le rapport de vraisemblance positif étant négatif et très proche de la valeur 1, il n'est pas fiable pour proposer une interprétation. Le rapport de vraisemblance négatif indiquerait qu'un enfant avait 1,3 fois moins de risque de ne pas avoir d'indication à un TRO direct s'il était reconnu allergique que s'il n'était pas allergique. Cependant, le rapport de vraisemblance négatif est d'autant mieux interprétable qu'il est proche de zéro, ce qui n'est pas le cas ici.

b – Caractéristiques extrinsèques

La probabilité pré-test était de 2,6%. La valeur prédictive positive était de 1,9% et la valeur prédictive négative était de 96,7%. Cette dernière valeur signifie que si un TRO direct était indiqué, il y avait de fortes chances pour qu'il soit négatif, ce qui est l'objectif de l'algorithme. Cependant, la valeur élevée de la valeur prédictive négative est également due à la rareté de l'allergie aux bêtalactamines chez l'enfant. En effet, les valeurs prédictives positive et négative dépendent de la prévalence de la pathologie recherchée.

Discussion

L'objectif principal de cette étude était de vérifier l'absence de survenue de réactions d'hypersensibilité graves lors de la réalisation de TRO d'emblée chez les enfants à faible risque d'allergie. Aucun des enfants inclus dans cette étude n'ayant présenté de réaction d'hypersensibilité grave lors du TRO, l'objectif principal de cette étude a donc été vérifié. Notre objectif secondaire était d'évaluer le nombre de réactions d'hypersensibilité non graves lors des TRO. Le nombre de réactions d'hypersensibilité non graves lors des TRO, qu'elles aient été immédiates ou retardées, n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,2462$ et $p = 0,6211$ respectivement pour les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées). Notre objectif secondaire a donc également été vérifié. Cette étude a donc permis d'établir que l'on peut réaliser sans danger des TRO d'emblée chez les enfants pour lesquels il a été établi que le risque allergique était faible, selon les critères que nous avons présentés dans la partie « méthodes ». Au vu des résultats de notre étude, il serait donc légitime de ne plus recommander la réalisation de tests cutanés chez les enfants à bas risque d'allergie. En effet, ces tests sont souvent perçus comme étant douloureux et contraignants par les enfants. Ils sont également invasifs en ce qui concerne les prick-tests et les IDR. Enfin, notre étude vient de prouver qu'ils sont également inutiles chez les enfants à faible risque d'allergie.

D'autres études corroborent les résultats que nous avons obtenus. Dans une étude de Vyles et al. [18], des questionnaires ont été envoyés aux parents des enfants admis dans un service d'urgences pédiatriques et dont le dossier médical faisait mention d'une allergie à la pénicilline. Les questionnaires permettaient d'identifier les enfants à bas risque de réaction allergique grave, qu'elle soit de type I ou de type IV. Les enfants étaient considérés à bas risque d'allergie s'ils avaient présenté un des symptômes suivants, de façon isolée : rash cutané, prurit, diarrhées, vomissements, rhinite, nausées, toux ou antécédents familiaux d'allergie aux pénicillines sans antécédent personnel de réaction. Les enfants âgés de moins de 4 ans, présentant un retard du développement, ou incapables de signaler des symptômes lors du TRO étaient exclus. Les enfants ayant présenté des sibilants, des difficultés respiratoires, une syncope, une hypotension artérielle, un angioedème, une éruption cutanée bulleuse ou un érythème généralisé pouvant faire évoquer un DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) étaient considérés comme étant à haut risque d'allergie et ont également été exclus. Des tests cutanés allergologiques ont été réalisés chez l'ensemble des enfants à bas risque d'allergie. Ces enfants ont ensuite bénéficié d'un TRO, que les tests cutanés aient été positifs ou non. Au total, 744 enfants ont été inclus dans cette étude, dont 434 étaient

à bas risque d'allergie à la pénicilline. 100 enfants ont accepté de réaliser les tests cutanés et de bénéficier du TRO. La moyenne d'âge des enfants testés était de 9 ans. Aucun des enfants ayant bénéficié du TRO n'a présenté de réaction lors du TRO, même pour les 3 enfants ayant eu des tests cutanés positifs antérieurement, et le diagnostic d'allergie à la pénicilline a donc été infirmé pour l'ensemble des enfants testés. Cette étude confirme donc l'absence d'intérêt des tests cutanés chez les enfants à faible risque d'allergie à la pénicilline. Cette étude présentait cependant quelques biais. Notamment, les tests cutanés réalisés comportaient uniquement des tests cutanés explorant les allergies de type I (prick-tests et IDR). Or, la majorité des enfants de cette étude rapportaient des réactions retardées, et auraient donc plutôt dû bénéficier de tests cutanés explorant les allergies de type IV (tests épicutanés et IDR). En outre, la seule pénicilline réintroduite lors des TRO était l'Amoxicilline, quelle qu'ait été la pénicilline incriminée lors de la réaction initiale, ce qui ne permettait pas d'exclure formellement une allergie isolée aux pénicillines G et/ou V chez les enfants ayant présenté une réaction à ces molécules. Dans notre étude, les antibiotiques réintroduits lors du TRO étaient les mêmes que ceux qui avaient été suspectés, à trois exceptions près, ce qui nous a permis d'éviter ce biais autant que possible. Les résultats de l'étude de Vyles et al. sont cependant en faveur d'une confirmation du risque très faible d'allergie immédiate chez les enfants rapportant des réactions d'hypersensibilité non graves aux pénicillines.

Dans notre étude, la réaction d'hypersensibilité initiale était survenue plus d'une heure après le début du traitement pour 97,32% des enfants, et plus de 24h après le début du traitement dans 72,19% des cas. Les types de réactions d'hypersensibilité les plus fréquents étaient l'urticaire aigüe généralisée (dans 49,48% des cas) et l'exanthème maculo-papuleux (42,71% des cas). Le fait que près de la moitié des réactions présentées ait été évocatrice d'une réaction allergique de type I (urticaire), et que les signes cliniques présentés ne concordent pas avec le délai de survenue de la réaction suggèrent fortement que, dans une grande partie des cas, un mécanisme allergique est peu probable, ce qui est cohérent avec la négativité de 97,43% des TRO réalisés.

La proportion d'enfants présentant un eczéma atopique dans notre étude était de 25,13%. La proportion d'enfants asthmatiques était de 17,44% et celle des enfants présentant une rhinite allergique était de seulement 3,08%. Les prévalences de l'eczéma atopique, de l'asthme et de la rhinite allergique sont normalement proches de 10% en population générale pédiatrique. La population de notre étude présentait donc une proportion d'enfants atopiques plus importante que la population pédiatrique générale. Ceci peut s'expliquer par un biais de sélection, dû à un

« effet centre ». Elle peut aussi s'expliquer par le fait que les parents d'enfants atopiques sont probablement plus attentifs à l'état cutané de leur enfant, et sont donc susceptibles de remarquer plus facilement une éventuelle réaction d'hypersensibilité survenant au cours d'un traitement antibiotique. En effet, l'application de dermocorticoïdes sur les plaques d'eczéma est l'occasion pour les parents de remarquer une anomalie du tégument. Les parents d'enfants atopiques sont aussi peut-être davantage sensibilisés à la problématique de l'allergie et donc susceptibles que les autres parents de consulter plus facilement un allergologue en cas de réaction d'hypersensibilité chez leur enfant.

18 enfants (9,23%) signalaient présenter une suspicion d'allergie à un autre médicament que celui testé lors du TRO. Il existait donc chez ces enfants plusieurs réactions d'hypersensibilité médicamenteuse combinées. Parmi eux, 11 (5,64%) présentaient une suspicion d'allergie à une céphalosporine, alors que la molécule testée lors du TRO était une pénicilline. Les autres suspicions d'allergies médicamenteuses étaient moins fréquentes et concernaient des molécules qui n'étaient pas susceptibles d'avoir des réactions croisées avec les pénicillines. La plus grande proportion de suspicions d'allergie à des céphalosporines suggère des allergies croisées avec les pénicillines, les structures des deux familles de molécules étant très proches, en particulier entre les pénicillines et les céphalosporines de première et de deuxième générations [32]. Cependant, la forte proportion de TRO négatifs dans notre étude (97,43%) nous incite à penser que cette proportion est davantage due au fait que les céphalosporines sont fréquemment utilisées en alternative par les pédiatres et les médecins traitants en cas d'allergie suspectée ou avérée aux pénicillines.

L'antibiotique le plus souvent incriminé dans notre étude était l'Amoxicilline, seule (75,90%) ou en association avec l'acide clavulanique (20%). Les céphalosporines ne représentaient que 4,10% des cas. Dans une étude d'Atanaskovic-Markovic et al. [29], qui étudiait la réintroduction de bêtalactamines chez les enfants ayant présenté des réactions d'hypersensibilité non-immédiates (survenues plus d'une heure après le début du traitement), les bêtalactamines les plus souvent suspectées étaient l'Amoxicilline, seule ou associée à l'acide clavulanique, dans 46% des cas, et la pénicilline G dans 20% des cas. Au total, les bêtalactamines incriminées étaient des pénicillines dans 77,5% des cas. La proportion de réactions imputables aux pénicillines était légèrement plus importante dans notre étude, mais restait du même ordre de grandeur, d'autant que l'étude d'Atanaskovic-Markovic et al. a été réalisée en Serbie, où les indications de prescription d'antibiotiques chez l'enfant peuvent différer par rapport à la population française. En outre, cette étude a été menée sur un effectif

de 1026 enfants, bien supérieur à notre effectif, ce qui peut aussi expliquer les différences constatées. Une étude de Grabenhenrich et al. [30], qui étudiait le registre européen des anaphylaxies pour caractériser le risque anaphylactique chez l'enfant, retrouvait une proportion de réactions anaphylactiques semblable pour les pénicillines (7 cas) et les céphalosporines (9 cas) chez les enfants européens. L'étude reprenait l'ensemble des cas allant de juin 2007 à mars 2015, ce qui représentait une population de 1970 enfants. Les résultats de cette étude permettaient notamment de constater la très faible prévalence de réactions allergiques IgE-médiées graves chez les enfants. Cette étude constitue donc un argument supplémentaire en faveur de la réintroduction des bêtalactamines chez les enfants à bas risque d'allergie IgE-médiée.

Dans l'étude d'Atanaskovic-Markovic et al. [29], le délai médian entre la survenue de la réaction d'hypersensibilité et le bilan allergologique était de 11 mois, contre 13 mois dans notre étude, ce qui est concordant. On notait cependant une grande disparité dans les valeurs extrêmes, qui allaient de 1 à 170 mois dans notre étude et de 1 à 60 mois dans l'étude d'Atanaskovic-Markovic et al.. A effectif plus réduit, nous retrouvions donc des enfants pour lesquels le bilan allergologique était réalisé de façon beaucoup plus tardive. Ceci met en exergue l'importance de sensibiliser les parents et les médecins prenant en charge des enfants pour lesquels une allergie médicamenteuse est suspectée sur l'importance de prévoir un bilan allergologique le plus précocement possible. En effet, dans l'intervalle où la suspicion d'allergie n'est ni confirmée ni infirmée, l'enfant est privé d'antibiotiques bien tolérés et efficaces, ce qui peut représenter pour lui une perte de chances. Cela peut également favoriser le développement de souches bactériennes résistantes, par l'utilisation d'antibiotiques moins bien adaptés.

Nous avons cherché à savoir si les enfants pour lesquels une allergie avait été suspectée avaient déjà pris auparavant l'antibiotique incriminé. En effet, le développement d'une allergie, qu'elle soit de type I ou de type IV, nécessite une exposition préalable à l'antigène, pour que celui-ci soit identifiable par la suite par le système immunitaire, via des IgE spécifiques (type I) ou par des lymphocytes T (type IV). En toute logique, on devrait donc pouvoir éliminer une allergie chez les enfants ayant présenté une réaction lors de la toute première prise du médicament. Cependant, dans notre étude, un TRO s'est avéré positif (réaction immédiate) chez un enfant n'ayant a priori jamais reçu le médicament incriminé (Amoxicilline) auparavant. Une des explications possibles est l'existence d'un biais de mémoire, si les parents ont oublié des circonstances antérieures dans lesquelles leur enfant aurait déjà reçu ce médicament. L'autre explication possible est l'existence d'un antécédent d'urticaire chronique chez cet enfant, qui

avait déjà présenté des réactions urticariennes à l'Amoxicilline, mais aussi à un autre médicament d'une classe médicamenteuse différente (Fluvermal). Par conséquent, même si le TRO est considéré comme le gold standard pour le diagnostic de l'allergie médicamenteuse, chez l'enfant comme chez l'adulte, on peut suspecter que chez cet enfant, la prise d'un médicament quelle qu'elle soit aurait pu induire une telle réaction. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'une association statistiquement significative a été retrouvée entre la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate non grave lors du TRO et l'existence d'antécédents d'urticaire chronique spontanée chez les enfants ($p = 0,0306$). Dans tous les autres cas, le TRO s'est avéré négatif chez les enfants pour lesquels la réaction était survenue lors de la première exposition à la bêtalactamine, ce qui reste cohérent avec les mécanismes immunologiques.

Le protocole de TRO utilisé dans cette étude était le protocole utilisé dans le service de pédiatrie du CHU de Nantes, qui était un protocole en deux doses. Au cours de la réalisation de l'étude, certains médecins ont modifié leurs pratiques pour un protocole en une seule dose, principalement dans les cas où ils estimaient que le risque d'allergie était très faible. Ainsi, 50,25% des enfants inclus dans cette étude ont bénéficié d'un TRO en une seule dose. Si le TRO était négatif et qu'aucune réaction ne survenait dans les 7 jours suivant le test, l'absence d'allergie était confirmée. Or, dans la littérature récente, même s'il n'existe actuellement pas de consensus sur les modalités des TRO chez l'enfant [21], la tendance actuelle est plutôt à la réalisation de TRO sur plusieurs jours. Ainsi, dans l'étude d'Atanaskovic-Markovic et al. [29], le TRO était réalisé sur 3 jours : le premier jour était réalisé en hospitalisation de jour et prolongé pendant 2 à 3 jours au domicile des enfants. Dans une étude de Vezir et al. [20], la réintroduction des bêtalactamines avait été initiée à doses croissantes sur une journée d'hospitalisation de jour, puis prolongée pendant 5 jours au domicile des enfants. Cette étude portait sur 119 enfants ayant présenté un exanthème maculo-papuleux, une urticaire ou un angioedème, sans signes de gravité et de chronologie non-immédiate, à une bêtalactamine. Sur les 199 enfants, 4 (3,4%) ont réagi. Parmi ces derniers, 3 ont réagi lors du premier jour du TRO et 1 a réagi le quatrième jour du TRO. Tous ces enfants présentaient alors une urticaire isolée, sans signes de gravité. Suite à ces études, la tendance actuelle est donc à la réalisation de TRO sur plusieurs jours [20, 21, 29, 31, 32]. Cependant, en 2015, le Dr Aurélie Baron-Thurotte avait évalué la tolérance des bêtalactamines chez les enfants suite au protocole de réintroduction médicamenteuse en deux doses utilisé au CHU de Nantes [33]. Pour cela, elle avait réalisé une étude rétrospective, qui consistait à recontacter par téléphone les parents des enfants qui avaient eu un TRO négatif, et pour lesquels il avait donc été conclu à une absence d'allergie. Le Dr

Baron-Thurotte avait cherché à savoir si ces enfants avaient repris l'antibiotique réintroduit lors du TRO à domicile, sur plusieurs jours, à l'occasion d'un épisode infectieux ultérieur. En cas de reprise de l'antibiotique, elle demandait si celui-ci avait été bien toléré ou si une réaction était survenue. Si l'antibiotique n'avait pas été repris, elle en demandait la raison aux parents. Entre janvier 2014 et janvier 2015, le Dr Baron-Thurotte a recontacté les 186 enfants qui avaient bénéficié d'un TRO entre octobre 2011 et octobre 2013 et pour lesquels le TRO s'était avéré négatif. 8 enfants n'avaient pas pu être recontactés pour cause de coordonnées téléphoniques manquantes ou incorrectes ou en cas d'absence de réponse malgré des appels téléphoniques répétés. Les 178 autres enfants ont pu être recontactés. Les enfants recontactés avaient un âge compris entre 14 mois et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 6 ans, ce qui correspond à la population étudiée dans notre étude, car dans l'étude du Dr Baron-Thurotte, les enfants étaient recontactés au minimum un an après la réalisation du TRO. Sur les 178 enfants recontactés, 80 (44,94%) avaient repris l'antibiotique à domicile, lors d'un épisode infectieux ultérieur, sans réaction. 1 seul enfant (0,56%) avait présenté une réaction lors de la reprise de la bêtalactamine incriminée. La réaction était une éruption urticarienne fugace, survenue entre le 8^{ème} et le 10^{ème} jour du traitement, selon les souvenirs des parents. Cette éruption avait disparu en moins de 24 heures. Les 97 autres enfants (54,49%) n'avaient pas repris la bêtalactamine suite au TRO : 92 (94,84%) parce qu'ils n'en n'avaient pas eu besoin, 4 (4,12%) car leur médecin traitant était réticent à prescrire la molécule et 1 (1,03%) car les parents étaient réticents à redonner cette molécule, malgré la négativité du bilan allergologique. La valeur prédictive négative du TRO en deux doses était donc de 98,8%, ce qui permettait de conclure que le protocole de réintroduction en deux doses permettait de diagnostiquer de façon fiable l'absence d'allergie. Dans une étude de Mill et al. [26], 818 enfants ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à l'Amoxicilline ont bénéficié d'un TRO d'emblée. Les modalités du TRO étaient très proches de celles réalisées dans notre étude : une première dose correspondant à 10% de la dose-poids était administrée, suivie 20 minutes plus tard, en l'absence de réaction, d'une deuxième dose correspondant à 90% de la dose-poids. Les enfants étaient surveillés pendant une heure au minimum après la dernière dose, et les coordonnées du service étaient données aux parents afin de prévenir les médecins investigateurs de l'étude en cas de survenue d'une réaction retardée. Sur les 818 enfants réintroduits, 770 (94,1%) ont eu un TRO négatif, 17 (2,1%) ont présenté une réaction immédiate non grave et 31 (3,8%) ont présenté une réaction retardée non grave. Un suivi téléphonique à un an a été proposé à 346 des enfants ayant eu un TRO négatif. Sur ces 346 enfants, 250 ont répondu au suivi téléphonique. Parmi eux, 55 avaient repris de l'Amoxicilline de façon prolongée suite au TRO. Sur ces 55 enfants, 49 (89,1%) n'avaient pas

présenté de réaction lors de la prise prolongée d'Amoxicilline et 6 (10,9%) avaient présenté des réactions d'hypersensibilité. La valeur prédictive négative de ce protocole de TRO était de 89,1%. Cette valeur est inférieure à celle retrouvée par le Dr Baron-Thurotte. Ceci s'explique par le fait que Mill et al. ont inclus dans leur étude les enfants ayant présenté des réactions d'hypersensibilité compatibles avec des réactions allergiques de type I, sans exclure ceux ayant présenté des signes de gravité. Ils avaient par contre exclu les enfants ayant présenté des toxidermies graves, telles que les nécrolyses épidermiques toxiques. Les résultats obtenus dans cette étude corroborent donc les résultats que nous avons obtenus. Toutefois, il a été prouvé que le risque d'être atteint d'une authentique allergie de type I aux bêtalactamines augmente avec la précocité et la gravité des réactions rapportées par les parents des enfants [21]. Malgré les résultats rassurants obtenus par Mill et al., nous restons cependant prudents quant à la réintroduction chez les enfants à haut risque de réaction allergique de type I. En effet, dans l'étude de Mill et al., le TRO était réalisé en hospitalisation de jour, ce qui permettait une gestion plus facile d'une éventuelle anaphylaxie lors du TRO, sans toutefois pouvoir exclure le risque de conséquences graves pour l'enfant. Notre étude avait pour objectif de valider la réalisation de notre protocole de TRO en consultation. Nous sommes donc favorables à la poursuite de la réintroduction de bêtalactamines en hospitalisation de jour des enfants à risque élevé d'anaphylaxie, afin de conserver un maximum de sécurité pour les enfants.

En ce qui concerne l'utilisation d'un protocole de TRO en une ou deux doses, il faudrait dans l'idéal reproduire l'étude réalisée par le Dr Baron-Thurotte avec le protocole de TRO en une dose, pour s'assurer que la valeur prédictive négative reste identique par rapport au protocole en deux doses. La première dose au dixième a pour intérêt théorique de limiter l'intensité d'une éventuelle réaction d'hypersensibilité IgE-médiée en cas de survenue de celle-ci lors du TRO. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance de seuil réactogène probabiliste défini pour le déclenchement des allergies aux bêtalactamines chez l'enfant. L'élément le plus important étant le fait que l'enfant puisse tolérer une dose-poids totale d'antibiotique adaptée à son âge, l'administration de la première dose n'est en soi pas indispensable dans le protocole de TRO, sachant que l'on considère ici uniquement des enfants à bas risque de réaction d'hypersensibilité allergique.

La valeur prédictive négative de l'algorithme clinique que nous avons évalué dans cette étude était suffisante pour confirmer la forte probabilité que le TRO direct s'avère négatif chez les enfants à bas risque pour lesquels des tests cutanés préalables n'étaient pas indiqués. Par contre, la valeur prédictive positive de ce test était très nettement insuffisante. Les critères

diagnostiques utilisés dans cet algorithme étaient en majorité ceux qui avaient été utilisés pour définir les enfants à bas risque de réaction d'hypersensibilité dans notre étude. Le fait que cet algorithme ait une bonne valeur prédictive négative s'explique probablement en partie par le fait que les TRO positifs (c'est-à-dire les vraies allergies, immédiates et retardées) sont des événements rares. En effet, les valeurs prédictives positive et négative dépendent de la prévalence de l'événement recherché. Par ailleurs, nous avons pu constater lors de l'analyse des cas de TRO positifs que certaines réactions pouvaient s'expliquer autrement que par une réaction d'hypersensibilité allergique. Par exemple, un des deux enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate lors du TRO avait des antécédents d'urticaire chronique. Il avait déjà présenté une urticaire aiguë isolée lors de l'épisode initial, dans un délai de plus de 24 heures après le début du traitement. La symptomatologie avait été résolutive dans un délai compris entre 6 et 24 heures. Il n'a jamais présenté d'autre signe d'anaphylaxie, lors de l'épisode initial ou du TRO. Pour cet enfant, il est légitime de se demander si la réaction observée lors du TRO résulte d'une libération d'histamine non spécifique due à l'urticaire chronique, potentialisée par la prise d'un antibiotique, ou d'une authentique réaction d'hypersensibilité IgE-médiée. De même, un des enfants ayant présenté une réaction d'hypersensibilité retardée après le TRO avait présenté une urticaire, qui est normalement observée dans les réactions IgE-médiées, dans les heures suivant la prise du médicament, lors de la réaction initiale. Dans ce cas, le délai de réaction n'étant pas cohérent avec la réaction clinique présentée, un nouveau TRO, éventuellement précédé de tests cutanés, aurait pu permettre de décider formellement si la réaction d'hypersensibilité présentée lors du TRO était effectivement de nature allergique ou pas. Le fait de reproduire le TRO à distance en cas de réaction douteuse lors du premier TRO n'avait pas été prévu dans notre étude. Cependant, cela a pu constituer un biais, tant en ce qui concerne l'évaluation du protocole clinique que des résultats principaux de notre étude. Le faible nombre de TRO s'étant avérés positifs permet heureusement de limiter les effets de ce biais.

D'autres biais ont pu intervenir dans cette étude. Le premier est un biais de sélection, dû au fait que l'ensemble des enfants a été recruté uniquement à Nantes. D'autre part, ces enfants ont été recrutés à la fois au CHU et dans des cabinets libéraux. Il a donc pu survenir un « effet centre ». La population de cette étude était un bon reflet de la population prise en charge habituellement en allergologie médicamenteuse pédiatrique, mais cette population peut différer légèrement de la population pédiatrique générale, ce qui est confirmé par le fait que la population de notre étude avait des caractéristiques légèrement différentes de celles de la

population pédiatrique générale, notamment en ce qui concerne la proportion d'enfants atopiques.

Par ailleurs, il pouvait exister un biais de mémoire en ce qui concerne les données de l'interrogatoire telles que la sémiologie de l'éruption cutanée, le délai de survenue de la réaction après le début de la prise du traitement et l'existence de co-facteurs infectieux ou médicamenteux lors de la prise de l'antibiotique incriminé. En effet, ces éléments reposaient presque exclusivement sur les souvenirs des parents. Même si ce critère n'a pas été pris en compte dans notre étude, la mention des symptômes présentés lors de la réaction initiale est souvent manquante dans le carnet de santé des enfants. Le carnet de santé est aussi fréquemment oublié lors de la consultation. Le délai relativement important entre la survenue de la réaction initiale et la consultation d'allergologie rend l'influence de ce biais d'autant plus probable. L'expérience du praticien pour aider les parents à détailler les symptômes présentés pouvait également avoir une influence.

Enfin, il existe un biais de vérification. En effet, même si le TRO est le « gold standard » pour l'évaluation du caractère allergique ou non d'une réaction d'hypersensibilité, le TRO peut être faussement positif ou faussement négatif sous certaines conditions (antécédents d'urticaire chronique par exemple), comme nous l'avons déjà signalé dans le paragraphe précédent. Notre étude ne comportait par contre pas de biais de suivi, car le fait de réaliser le TRO dans les suites immédiates de la consultation permettait de ne pas avoir de perdus de vue. Par ailleurs, aucun des participants à l'étude n'ayant retiré son consentement a posteriori, il n'y a pas eu de biais à ce titre.

Conclusion

En complément des résultats du Dr Baron-Thurotte, les résultats de notre étude nous conduisent à penser que la réintroduction de bêtalactamines selon un TRO en une ou deux doses sans tests cutanés préalables, réalisé au cours d'une seule consultation, chez des enfants à faible risque d'allergie, peut être réalisée sans danger et avec une bonne valeur prédictive négative concernant la survenue de réactions ultérieures. Le fait de pouvoir réintroduire les bêtalactamines sans tests cutanés préalables et en une seule consultation chez les enfants à faible risque d'allergie permettrait de réduire le délai de réintroduction des bêtalactamines chez la majorité des enfants présentant une suspicion d'allergie. A terme, la réalisation de TRO aux bêtalactamines pourrait être envisagée dans les cabinets généralistes de ville, à condition de disposer sur place du matériel permettant la prise en charge d'une réaction anaphylactique, qui même si elle est peu probable au vu des résultats de notre étude, ne peut être totalement éliminée.

Concernant l'algorithme clinique évalué dans cette étude, celui-ci ne permettait pas de stratifier de façon satisfaisante le risque de réaction lors du TRO dans la population de notre étude. L'élaboration d'un nouvel algorithme clinique, fondé sur les nouvelles recommandations internationales parues en 2019 [13] et plus représentatif de notre pratique clinique actuelle, est une perspective intéressante pour la poursuite de la démarche d'amélioration de la prise en charge des enfants en allergologie médicamenteuse pédiatrique.

Bibliographie

- [1] 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
- [2] Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre 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
- [3] Garcia Nunez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Marmol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to betalactams using retest. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:41-7
- [4] Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3
- [5] Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish allergology services. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;2:45-50.
- [6] Rebelo GE, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children : from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-198.
- [7] Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir B, Akan A et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:60-167.
- [8] 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;19:634-638.
- [9] Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sommez FM et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-85.
- [10] Tan VA, Gerez IF, Van Bever HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. *Singapore Med J* 2009;50:1158-1161.
- [11] Azria R, Barry B, Bingen E, Cavallo JD, Chidiac C, François M et al. Antibiotic stewardship. *Médecine Mal Infect* 2012 ;42(10):460-87.
- [12] Gell P, Coombs R. The classification of allergic reactions underlying disease. *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell Science, 1963
- [13] Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children : An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:269-276.
- [14] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriach AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano

A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terrehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-712.

[15] Ponvert C., Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:14-28

[16] Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol* 2011;39(6):337-41

[17] Colas H, David V, Molle I, Bernier C, Magnan A, Pipet A. Tests de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant : hospitalisation ou consultation ? Proposition d'un arbre décisionnel. *Rev Fr Allergol*, 2014;300-306

[18] Vyles D, Adams J, Chin A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics* 201;140:e20170471 [7 pages]

[19] Aberer W., Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P. et al., Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions : general considerations, *Allergy* 2003;58:854-63

[20] Vezir E, Misirlioglu ED, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Gnis 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

[21] Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique de fin 2015 à début 2018? Anaphylaxie, allergie médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationale). *Revue Française d'Allergologie* 2018;58:397-419

[22] Foong R-XM, Logan K, Perkin MR, du Toit G. Lack of uniformity in the investigation and management of suspected beta-lactam allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:527-532.

[23] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, Ott H, Atanaskovic-Markovic M, Kidon M, Caubet JC, Terrehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children : report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71 :149-161

[24] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo B, Brockow K, Fernandez Rivas M, Santos AF et al. Anaphylaxis : guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 69, n°8 (août 2014):1026-45.

[25] Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J et al. *Ann Fr Med Urgence* (2016)6:342.

[26] 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 non immediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:e160033 [6 pages]

- [27] Tortajada Girbes M, Ferrer Franco A, Gracia Antequera M, Clement Paredes A, Garcia Munoz E, Tallon Guerola M. Hypersensitivity to clavulanic acid in children. *Allergol Immunopathol* 2008;36:308-10.
- [28] Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan - Feb;6(1):72-81.
- [29] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic-Velickovic T, Tmusic V et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactams antibiotics in children : our 10-year experience in allergic work-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:533-8.
- [30] Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T et al. Anaphylaxis in children and adolescents : the European Anaphylaxis registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1128-37.
- [31] Mirakian R, Leech SC, Krishna MT et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300-27.
- [32] Borch JE, Bindslev-Jensen C. Full-course drug challenge test in the diagnosis of delayed allergic reactions to penicillin. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155 :271-4.
- [33] Baron A., Pipet A., Magnan A., Colas H., Evaluation d'un protocole de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2015;243

Annexe 1 – Tableau 1 – Description de la population

	Jeunes enfants, < 6 ans		Enfants, ≥ 6 ans et < 13 ans		Adolescents, ≥ 13 ans et < 17 ans		Tous	
	Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage	Valeur	Pourcentage
Total	135	69,23	51	26,15	9	4,61	195	100,00
Sexe								
Filles	64	47,41	28	54,90	5	55,56	97	49,74
Garçons	71	52,59	23	45,10	4	44,44	98	50,26
Antécédents								
Eczéma atopique	35	25,93	10	19,61	4	44,44	49	25,13
Asthme	25	18,52	6	11,76	3	33,33	34	17,44
Rhinite allergique	1	0,74	3	5,88	2	22,22	6	3,08
Allergie alimentaire (APLV,...)	0	0,00	0	0,00	5	55,55	5	2,56
Terrain atopique familial	52	38,52	12	23,53	2	22,22	66	33,85
Urticaire chronique spontanée	2	1,48	1	1,96	0	0,00	3	1,54
Autres suspicions d'allergie médicamenteuse	8	5,93	6	11,76	3	33,33	17	8,72
Autres allergies médicamenteuses								
Codéine	0	0,00	0	0,00	1	11,11	1	0,51
Bactrim	2	1,48	0	0,00	0	0,00	2	1,02
Cefpodoxime (Orelox)	5	3,70	5	9,80	0	0,00	10	5,13
Cefixime (Oroken)	0	0,00	0	0,00	1	11,11	1	0,51
Oflocet	0	0,00	1	1,96	0	0,00	1	0,51
Clarithromycine	1	0,74	0	0,00	0	0,00	1	0,51
Rovamycine	1	0,74	0	0,00	0	0,00	1	0,51
Fluvermal	0	0,00	1	1,96	0	0,00	1	0,51
Prise de médicaments								
Prise d'anti-H1 dans les 5 jours	0	0,00	1	1,96	0	0,00	1	0,51
Prise de CTC oraux dans les 5 jours	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Prise de Betabloquants dans les 7 jours	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Antibiotiques suspectés								
Amoxicilline	101	74,81	41	80,39	6	66,67	148	75,90
Amoxicilline - Acide clavulanique	29	21,48	8	15,69	2	22,22	39	20,00
Cefpodoxime (Orelox)	2	1,48	2	3,92	0	0,00	4	2,05
Cefixime (Oroken)	2	1,48	0	0,00	1	11,11	3	1,54
Ceftriaxone (Rocéphine)	1	0,74	0	0,00	0	0,00	1	0,51
Voie d'administration du médicament suspect								
Per os	133	98,52	51	100,00	9	100,00	193	98,97
IV	1	0,74	0	0,00	0	0,00	1	0,51
IM	1	0,74	0	0,00	0	0,00	1	0,51
Délai entre réaction et le TRO								
Donnée manquante	38	28,15	11	21,57	1	11,11	50	25,64
Effectifs pour lesquels la variable est présente	97	71,85	40	78,43	8	88,89	145	74,36
Moyenne (en mois) ± écart-type	14,60 ± 13,17		42,30 ± 30,66		83 ± 73,84		26,01 ± 31,26	
Médiane (en mois) [min ; max]	10 [1;52]		41 [1;126]		84 [5;170]		13 [1;170]	
Prise antérieure de l'antibiotique suspecté								
Oui	104	77,04	43	84,31	5	55,56	152	77,95
Non	31	22,96	5	9,80	4	44,44	40	20,51
Ne sait pas	0	0,00	3	5,88	0	0,00	3	1,54
Délai entre le début de l'apparition des symptômes et la prise du médicament suspecté								
Donnée manquante	3	2,22	3	5,88	2	22,22	8	4,10
Effectifs pour lesquels la variable est présente	132	97,78	48	94,12	7	77,78	187	95,90
< 1h	3	2,27	2	4,17	0	0,00	5	2,67
≥ 1 heure et < 6 heures	14	10,61	9	18,75	2	28,57	25	13,37
≥ 6 heures et < 24 heures	15	11,36	6	12,50	1	14,29	22	11,76
≥ 24 heures	100	75,76	31	64,58	4	57,14	135	72,19

Type d'éruption cutanée								
Donnée manquante	1	0,74	2	3,92	0	0,00	3	1,54
Effectifs pour lesquels la variable est présente	134	99,26	49	96,08	9	100,00	192	98,46
EMP	62	46,27	16	32,65	4	44,44	82	42,71
Urticaire aiguë généralisée	64	47,76	26	53,06	5	55,55	95	49,48
Angioedème	10	7,46	7	14,28	0	0,00	17	8,85
Autres éruptions cutanées	5	3,73	5	10,20	0	0,00	10	5,21
Nausées et/ou vomissements	2	1,49	0	0,00	0	0,00	2	1,04
Autres	0	0,00	0	0,00	3	33,33	3	1,56
Délai de résolution de la réaction initiale								
< 6 heures	4	2,96	2	3,92	0	0,00	6	3,08
≥ 6 heures et < 24 heures	19	14,07	8	15,69	3	33,33	30	15,38
≥ 24 heures et < 48 heures	26	19,26	12	23,53	1	11,11	39	20,00
≥ 48 heures et < 72 heures	23	17,04	9	17,65	1	11,11	33	16,92
≥ 72 heures et < 1 semaine	36	26,67	6	11,76	0	0,00	42	21,54
≥ 1 semaine et < 2 semaines	3	2,22	1	1,96	0	0,00	4	2,05
≥ 2 semaines	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Donnée non disponible	24	17,78	13	25,49	4	44,44	41	21,02
Existence d'un co-facteur infectieux chez l'enfant au moment de la réaction								
Donnée manquante	2	1,48	0	0,00	0	0,00	2	1,02
Effectifs pour lesquels la variable est présente	133	98,52	51	100,00	9	100,00	193	98,97
Oui	132	99,25	51	100,00	7	77,78	190	98,45
Non	1	0,75	0	0,00	2	22,22	3	1,55
Types d'infections pour lesquelles avait été administré l'antibiotique								
Donnée manquante	21	15,56	21	41,18	6	66,67	48	24,61
Effectifs pour lesquels la variable est présente	114	84,44	30	58,82	3	33,33	147	75,38
Angine	6	5,26	7	23,33	1	33,33	14	9,52
Infection respiratoire	9	7,89	2	6,67	0	0,00	11	7,48
Otite moyenne aiguë	84	73,68	13	43,33	1	33,33	98	66,67
Autre	15	13,16	8	26,67	1	33,33	24	16,33

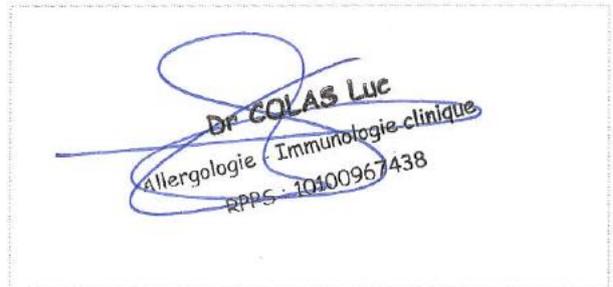
Co-médication lors de la réaction initiale								
Paracétamol	1	0,74	0	0,00	0	0,00	1	0,51
AINS	1	0,74	0	0,00	0	0,00	1	0,51
Sirop anti-tussif	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Autre	1	0,74	0	0,00	1	11,11	2	1,02
Antibiotiques réintroduits lors des TRO								
Amoxicilline	102	75,56	41	80,39	6	66,67	149	76,41
Amoxicilline + acide clavulanique (= Augmentin)	28	20,74	8	15,69	2	22,22	38	19,49
Cefpodoxime (= Orelox)	3	2,22	2	3,92	0	0,00	5	2,56
Cefixime (= Oroken)	2	1,48	0	0,00	1	11,11	3	1,54

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



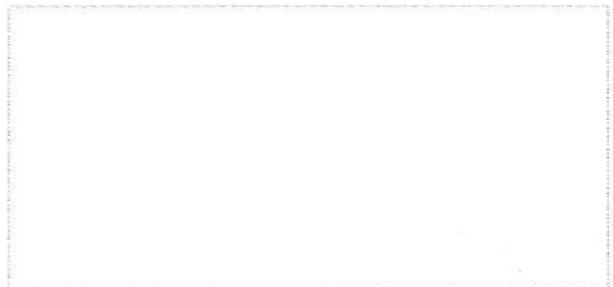
Professeur Antoine MAGNAN

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Luc COLAS

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

**EVALUATION D'UN PROTOCOLE DE REINTRODUCTION
MÉDICAMENTEUSE ORALE AUX BÉTA-LACTAMINES EN DEUX DOSES, SANS
TESTS CUTANÉS PRÉALABLES, CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 16 ANS
AYANT UNE HISTOIRE CLINIQUE PEU ÉVOCATRICE D'ANAPHYLAXIE IgE-
MÉDIÉE OU DE TOXIDERMIE AUX BÉTA-LACTAMINES**

(38 pages, 1 figure, 6 tableaux, 33 références bibliographiques)

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : Chez l'enfant, les tests cutanés ont une faible valeur diagnostique dans le cadre de l'exploration d'une réaction d'hypersensibilité aux bêta-lactamines. Par ailleurs, il n'existe pas de recommandations concernant les tests de réintroduction orale des bêta-lactamines chez l'enfant. Cette étude avait pour objectif d'évaluer un protocole de réintroduction médicamenteuse orale aux bêta-lactamines en deux doses, sans tests cutanés préalables, chez les enfants à bas risque de réaction d'hypersensibilité allergique.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Étude prospective observationnelle réalisée dans le service des consultations d'allergologie médicamenteuse pédiatriques du CHU de Nantes et dans deux cabinets libéraux nantais, de septembre 2017 à juillet 2019. Tous les enfants de moins de 16 ans se présentant pour l'exploration d'une hypersensibilité à une bêta-lactamine et présentant un faible risque de réaction d'hypersensibilité allergique IgE-médiée ou retardée à la bêta-lactamine incriminée ont été inclus. Étaient exclus les enfants présentant des antécédents ou des comorbidités pouvant constituer un risque ou une contre-indication lors de la réalisation du test de réintroduction orale.

RÉSULTATS : Sur les 195 enfants inclus, aucun (0%) n'a présenté de réaction d'hypersensibilité grave lors du test de réintroduction orale, 2 (1,02%) ont présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate non grave lors du TRO et 3 (1,54%) ont présenté une réaction d'hypersensibilité retardée non grave dans la semaine suivant le TRO.

CONCLUSION : La réintroduction de bêta-lactamines selon un TRO en deux doses sans tests cutanés préalables chez des enfants à faible risque d'allergie peut être réalisée sans danger et avec une bonne valeur prédictive négative.

MOTS-CLEFS : hypersensibilité, enfant, bêta-lactamine, test de réintroduction oral, tests cutanés.