

I Revues générales

Prise en charge des réactions aux bêtalactamines chez l'enfant

RÉSUMÉ : La plupart des enfants étiquetés allergiques aux bêtalactamines le sont à tort. Les enfants étiquetés allergiques reçoivent des antibiotiques alternatifs, souvent moins efficaces et à spectre plus large. Leur morbidité infectieuse est accrue et ces enfants sont plus à risque de présenter une antibiorésistance. Il est donc important de les désétiqueter. Les réactions adverses aux bêtalactamines s'évaluent par leur chronologie et leur nature. Les réactions retardées bénignes sont les plus fréquentes. Elles sont explorées par tests de provocation directs, c'est à dire sans bilan allergologique préalable. Toutes les autres réactions nécessitent une évaluation allergologique.



G. LEZMI

Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

Les suspicions d'allergie aux bêtalactamines chez l'enfant constituent un problème de santé publique. Près de 10 % des enfants sont étiquetés allergiques aux pénicillines [1]. Ces enfants reçoivent des antibiotiques alternatifs (macrolides, céphalosporines, voire quinolones) dont l'efficacité peut être moindre que celle des pénicillines et ont une morbi-mortalité infectieuse plus importante. En outre, le spectre des antibiotiques alternatifs est souvent plus large que celui des pénicillines, ce qui augmente le portage de germes antibiorésistants. Les patients étiquetés allergiques sont en effet plus fréquemment porteurs de germes BLSE, de *Staphylococcus Aureus* résistants à la méticilline, et ont plus fréquemment des infections à *Clostridium Difficile*. Le coût de santé lié aux patients étiquetés allergiques aux bêtalactamines est donc plus élevé. Cependant, **bien que fréquemment suspectée, l'hypersensibilité (HS) ou l'allergie aux bêtalactamines est rare et n'est confirmée que dans 5-10 % des cas. Près de 90-95 % des enfants étiquetés allergiques le sont donc à tort.** La prise en charge des enfants avec suspicion d'allergie aux bêtalactamines s'inscrit donc dans une démarche de santé publique et dans le cadre plus large de la

lutte contre l'antibiorésistance. L'enjeu est de désétiqueter au plus vite les enfants étiquetés à tort allergiques aux bêtalactamines.

■ Caractériser la réaction index

Les HS sont des réactions adverses à des substances normalement bien tolérées. Lorsque les HS sont médiées par des mécanismes immunologiques spécifiques contre ces substances, il s'agit d'allergies. Les mécanismes allergiques les plus connus impliquent les IgE spécifiques et les lymphocytes T. La présentation clinique et les risques en cas de réexposition diffèrent selon le mécanisme impliqué. Les réactions IgE-médiées surviennent immédiatement après l'exposition (dans l'heure suivant la première prise du médicament), et sont de nature cutanéomuqueuse (urticaire, œdème, rhino-conjonctivite) ou anaphylactique. Les réactions médiées par des lymphocytes T sont retardées (au-delà de 1 heure après le début du traitement, généralement dans les heures ou jours qui suivent), et sont principalement cutanées : urticaire ou exanthème maculo-papuleux (EMP). Le risque d'anaphylaxie en cas de réexpo-

Revue générale

sition est élevé dans le premier cas. Dans le second, il est comparable à celui de la population générale (toute personne ayant déjà été exposée à un antibiotique peut en effet présenter, lors d'une exposition suivante, une anaphylaxie). Les réactions cutanées retardées sévères (toxidermies sévères) à type de DRESS, Lyell, etc. ne seront pas abordées.

Le diagnostic d'allergie est porté lorsqu'il existe des symptômes évocateurs d'une allergie (caractérisés par leur chronologie et leur nature) et qu'un mécanisme immunologique spécifique est mis en évidence par des tests allergologiques. Lorsque les tests sont négatifs ou non effectués, le mécanisme immunologique n'est pas mis en évidence, on ne peut donc parler d'allergie. On utilise alors le terme d'HS.

Éléments à relever lors de l'interrogatoire

Les informations à relever lors de l'anamnèse sont décrites dans le **tableau 1**. Le premier élément concerne la **chronologie de la réaction par rapport à l'exposition, la nature des symptômes présentés et leur durée** [2]. Cela exige un interrogatoire précis qui peut être aidé de photographies. Ces premiers éléments anamnestiques permettent de classer la réaction index en une réaction potentiellement IgE-médiée (chronologie immédiate, nature cutanéomuqueuse ou anaphylaxie, durée quelques heures) ou non IgE-médiée (chronologie retardée, urticaire ou EMP isolés, durée de quelques jours).

- Date de l'épisode
- Motif de prescription
- Chronologie d'apparition
- Nature des symptômes
- Durée des symptômes
- Prise ultérieure du médicament
- Médicament associé

Tableau 1 : Informations à recueillir lors de l'interrogatoire en cas de réaction à une bêta-lactamine.

En cas de réaction retardée, il faut distinguer les réactions bénignes (situation la plus fréquente) des réactions à risque, potentiellement sévères ou sévères (DRESS, etc.). **Les réactions retardées bénignes sont cutanées isolées (urticaire, EMP isolés), leur durée n'excède pas 7-10 jours, il n'existe pas de signe d'alerte.** Les signes d'alerte à rechercher systématiquement sont l'érythrodermie, la présence de bulles, de vésicules, de pustules, de coccards, l'atteinte muqueuse, un œdème de la face, une altération de l'état général, une atteinte viscérale (cytolyse hépatique, insuffisance rénale). En pratique, **les réactions retardées bénignes correspondent aux éruptions "banales" observées chez un enfant traité pour une infection par une bêta-lactamine.**

Les autres informations utiles à rechercher lors de l'interrogatoire sont la date de la réaction (plus elle est ancienne, plus il existe un biais de mémorisation... et plus la probabilité d'allergie/HS confirmée est faible), le motif de prescription de la pénicilline (les infections s'accompagnant fréquemment d'éruption cutanée chez l'enfant), la prise concomitante d'autres médicaments (paracétamol en particulier, qui pourrait alors être suspecté), la tolérance des médicaments depuis la réaction index (si le médicament suspect a été repris et toléré, l'allergie/HS est exclue). Les ATCD parentaux

d'allergie aux antibiotiques sont fréquents (environ 10 % de la population générale), rarement confirmés, ne rentrent pas dans le cadre de l'atopie et n'augmentent pas le risque d'allergie/HS aux antibiotiques chez l'enfant.

À l'issue de l'interrogatoire, la réaction index est classée comme étant à risque faible (réaction cutanée isolée immédiate ou retardée) **ou à risque élevé** (anaphylaxie, toxidermie potentiellement sévère c'est-à-dire avec signe d'alerte, toxidermies sévères type DRESS, Lyell). Le risque de présenter une réaction en cas de réexposition est faible pour les premières, plus élevé pour les secondes.

Prise en charge en pratique

Il est évident que les réactions à risque élevé (anaphylaxies, toxidermies-potentiellement-sévères) nécessitent une exploration spécialisée allergologique et/ou dermatologique. **En pratique, la situation la plus fréquemment rencontrée est celle d'un enfant ayant présenté une réaction cutanée bénigne au cours d'un traitement par amoxicilline.**

Les recommandations de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique, publiées en 2016, sont résumées dans la **figure 1** [3]. Lorsque la

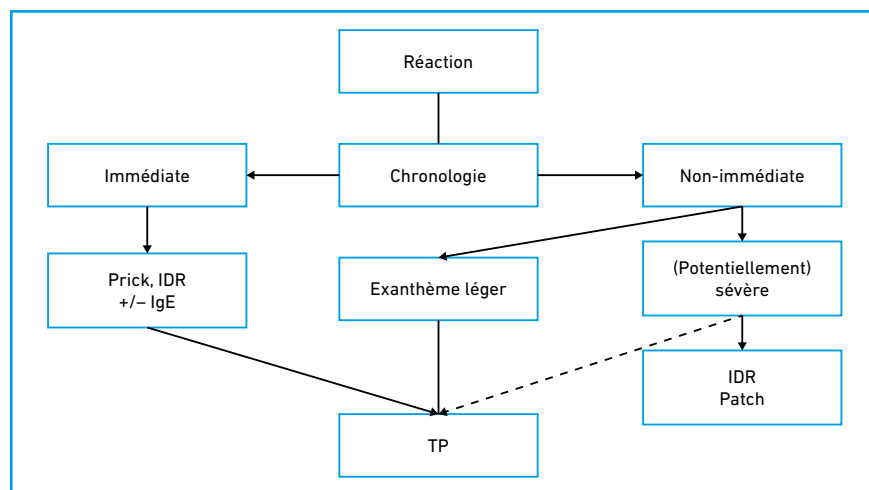


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge des réactions aux bêta-lactamines chez l'enfant, d'après [3].

réaction index est immédiate, un bilan allergologique comprenant *prick-tests* et intradermoréactions à lecture immédiate est indiqué en première intention. Si les tests cutanés sont positifs et que la nature de la réaction index était cutanéomuqueuse ou anaphylactique, le diagnostic d'allergie IgE-médiée est confirmé et la molécule est contre-indiquée. Si les tests cutanés à lecture immédiate sont négatifs, un test de provocation (TP) est indiqué. Il est effectué en hôpital de jour en raison du risque d'anaphylaxie. Il permettra de confirmer ou d'exclure l'existence d'une HS.

Lorsque la réaction index est retardée et bénigne (urticaire ou EMP isolés, de durée < 7-10 jours, sans signe d'alerte), les tests cutanés ne sont pas recommandés et un TP "direct" est indiqué en première intention. Lorsque le TP est positif, le diagnostic d'HS retardée bénigne est confirmé. La contre-indication du médicament est, dans ce cas, relative car il s'agit d'une HS bénigne. En outre, certaines études suggèrent que les HS retardées bénignes pourraient disparaître avec le temps. Il est donc proposé de réévaluer quelques années plus tard, par un nouveau TP, les enfants ayant une HS retardée bénigne.

Si les tests cutanés ne sont pas recommandés en cas de réaction retardée bénigne, c'est que leur sensibilité est très faible dans cette indication. En outre, ils peuvent être également faussement positifs et sont parfois difficiles à réaliser et contraignants chez l'enfant. Une méta-analyse effectuée à partir d'études ayant évalué par tests cutanés puis TP des enfants et des adultes qui ont présenté des réactions principalement immédiates et retardées bénignes, montre que la sensibilité des tests cutanés est de l'ordre de 30 % [4]. Dans cette méta-analyse, la sensibilité des IgE spécifiques était de 19 %, le dosage des IgE spécifiques aux antibiotiques est pratiquement abandonné chez l'enfant. Une revue de la littérature ayant inclus des études effectuées uniquement chez les

enfants qui ont présenté des réactions retardées bénignes confirme leur faible sensibilité (0 à 66 %) et le risque élevé de tests faussement négatifs (> 90 % de faux négatifs dans la majorité des études) [5].

Les réactions présentées lors des TP effectués pour explorer des réactions retardées bénignes chez l'enfant ne sont pas plus graves que celles présentées lors de la réaction index. Elles sont le plus souvent de même nature, moins étendues et plus précoces que les réactions index [6, 7]. Dans une étude ayant évalué par TP directs débutés à dose thérapeutique en consultation hospitalière 456 enfants de 3,6 ans ayant présenté des réactions retardées bénignes aux bêta-lactamines, les TP étaient positifs dans 39 cas (8,6 %), les réactions observées lors du TP étaient toutes bénignes et, dans près de 3/4 des cas, de même nature que la réaction index [6]. Une méta-analyse récente indique que des TP directs ont été effectués chez 8 334 enfants explorés pour des réactions immédiates et retardées majoritairement bénignes et qu'ils étaient positifs dans 494 cas (5,2 %) [8]. Dans cette méta-analyse, 491 (99,4 %) réactions survenues au cours des TP directs étaient bénignes. Trois réactions étaient plus sévères (une anaphylaxie, une pseudo-maladie sérique, un DRESS-like), mais dans deux cas, les TP directs avaient été effectués chez des enfants avec des signes d'alerte et n'auraient pas dû l'être. Récemment,

POINTS FORTS

- Les allergies aux bêta-lactamines sont fréquemment suspectées chez l'enfant mais rarement confirmées.
- Les réactions retardées bénignes (urticaire, exanthème maculopapuleux isolé, durant moins de 7-10 jours) sont les plus fréquentes. Elles s'explorent par test de provocation direct, c'est à dire sans bilan allergologique préalable. Les modalités de ce test restent à préciser.
- Les autres réactions nécessitent une exploration allergologique.

des TP directs ont été effectués en deux doses : 10 % puis 90 % de la dose recommandée, en consultation hospitalière, chez 139 enfants de 3,9 ans ayant présenté des réactions bénignes (114 retardées et 22 immédiates) et deux anaphylaxies à des céphalosporines orales (cefprozil, céphalexin, céfixime, céfuroxime) [9]. Les TP étaient positifs chez 13 enfants (10 %), les réactions étaient bénignes dans douze cas, immédiates dans sept cas, retardées dans six cas ; un enfant dont la réaction index était une anaphylaxie a récidivé une anaphylaxie lors du TP.

Les modalités des TP directs (sans bilan allergologique préalable) en cas de réactions index retardées bénignes sont néanmoins encore discutées. Bien que le risque anaphylactique en cas de réexposition soit proche de celui de la population générale, certaines équipes préfèrent débiter ces TP en hôpital de jour, d'autres les débiter en consultation. Néanmoins, dans la grande majorité des cas, il s'agit de consultations hospitalières [6]. La durée des TP varie de 1 à 14 jours dans la littérature. Cependant, il semble que prolonger le TP plusieurs jours améliore sa valeur prédictive négative. Ainsi, des TP de 1 jour auraient une valeur prédictive négative de 89 % [10] et ceux durant 3 ou 5 jours de 95 et 98 % [11-13]. Dans la méta-analyse effectuée sur les 8 334 enfants, les TP de 3 jours étaient deux fois plus fréquemment positifs que les TP de 1 jour [8].

Revue générale

En 2022, les équipes d'Amérique du Nord ont publié des recommandations [14]. Chez l'enfant ayant présenté une réaction bénigne (urticaire ou EMP) la réalisation de TP directs est conseillée. Mais, il est également précisé qu'en cas de suspicion d'allergie IgE-médiée (exemple : urticaire immédiate), des tests cutanés préalables sont préconisés. Il semble donc prudent d'adresser en allergologie les enfants ayant présenté des urticaires immédiates.

En pratique, les TP directs, c'est à dire sans tests cutanés préalables, sont recommandés en cas de réaction retardée bénigne. Une évaluation allergologique est nécessaire dans toutes les autres situations. Certaines équipes débutent les TP directs à dose thérapeutique (exemple 50 mg/kg pour l'amoxicilline), d'autres préfèrent débuter à 10 % de cette dose et donner les 90 % restants 30 min à 1 h plus tard. Certaines équipes prolongent le TP à domicile pour des durées totales de 3 à 8 jours ; d'autres équipes ne prolongent pas le TP à domicile. Des études évaluant la sécurité de la réalisation des TP en cabinet de ville sont en cours. Les recommandations américaines se sont prononcées contre la réalisation de TP prolongés plusieurs jours mais avec un niveau de preuve faible [14].

Conclusion

Les suspicions d'allergie aux bêta-lactamines sont fréquentes chez l'enfant mais rarement confirmées. Les enfants sont donc le plus souvent étiquetés allergiques à tort. Il est important de pouvoir

les désétiqueter rapidement, en particulier en raison du risque d'antibiorésistance. Les réactions retardées bénignes sont les plus fréquemment rencontrées et s'explorent par TP directs (sans bilan allergologique préalable). Les modalités de ces TP sont débattues, ceux-ci pourraient être effectués en consultation. Le TP direct est positif dans environ 5-10 % des cas et confirme le diagnostic d'HS. Toutes les autres réactions nécessitent une évaluation allergologique.

BIBLIOGRAPHIE

- CASTELLS M, KHAN DA, PHILLIPS EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med*, 2019; 2338-2351.
- DEMOLY P, ADKINSON NF, BROCKOW K *et al.* International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 2014;69:420-437.
- GOMES ER, BROCKOW K, KUYUCU S *et al.* Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*, 2016;71:149-161.
- SOUSA-PINTO B, TARRIO I, BLUMENTHAL KG *et al.* Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:296-308.
- BLANCA-LOPEZ N, ATANASKOVIC-MARKOVIC M, GOMES ER *et al.* An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: clinical entities and diagnostic procedures. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:1426-1436.
- JAQUI A, DELALANDE D, SIOUTI S *et al.* Safety and cost effectiveness of supervised ambulatory drug provocation tests in children with mild non-immediate reactions to beta-lactams. *Allergy*, 2019;74:2482-2484.
- CAUBET JC, KAISER L, LEMAÎTRE B *et al.* The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:218-222.
- SRISUWATCHARI W, PHINYO P, CHIRIAC AM *et al.* The safety of the direct drug provocation test in beta-lactam hypersensitivity in children: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023;11:506-518.
- SILCOX C, GABRIELLI S, O'KEEFE A *et al.* Assessing pediatric cephalosporin allergic reactions through direct graded oral challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;12:156-164.e4.
- MILL C, PRIMEAU MN, MEDOFF E *et al.* Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr*, 2016; 170:e160033.
- LABROSSE R, PARADIS L, LACOMBE-BARRIOS J *et al.* Efficacy and Safety of 5-Day Challenge for the Evaluation of Nonsevere Amoxicillin Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1673-1680.
- POUESSEL G, WINTER N, LEJEUNE S *et al.* Oral challenge without skin testing in children with suspected non-severe betalactam hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:488-490.
- TONSON LA, TOUR A, MICHELET M, EIGENMANN PA *et al.* Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated Patients After a Positive and a Negative Provocation Test. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1321-1326.
- KHAN DA, BANERJI A, BLUMENTHAL KG *et al.* A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;150:1333-1393.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.