

# AU SUJET DE L'AUTEUR

## Moshe Ben-Shoshan, MD

Le Dr Ben-Shoshan a obtenu son diplôme à la Sackler School of Medicine, associée à l'Université de Tel-Aviv, en Israël, et a terminé ses études en allergie/immunologie clinique pédiatrique à l'Hôpital des enfants de Montréal en 2009, dans le cadre d'une bourse de recherche. Le Dr Ben-Shoshan exerce actuellement en qualité de médecin dans la division d'allergie/immunologie à l'Hôpital des enfants de Montréal et s'implique dans des initiatives de recherche sur l'anaphylaxie, l'urticaire chronique et l'immunodéficiences. Il a récemment créé la première cohorte mondiale afin d'évaluer les enfants présentant une suspicion d'allergie aux antibiotiques par des tests de provocation à dose progressive, ce pour quoi il a reçu une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). En coopération avec le Dr Bruce Mazer, il a également établi au Canada le premier programme rigoureusement conçu et évalué portant sur la désensibilisation au lait; plus récemment, ils ont élaboré des protocoles de désensibilisation aux arachides, aux noix et aux œufs. Sa recherche a produit plus de 100 manuscrits publiés et son travail sur l'approche diagnostique de l'allergie aux antibiotiques chez l'enfant a débouché sur un changement fondamental de la pratique clinique en termes de diagnostic et de prise en charge des allergies à l'amoxicilline chez l'enfant. Cette étude a été nommée parmi les dix meilleures publications mondiales dans le domaine de la pédiatrie en 2016 par la revue *New England Journal of Medicine Journal Watch*.



## ALLERGIE À L'AMOXICILLINE : ANCIENS CONCEPTS, NOUVEAUX CONCEPTS ET CHANGEMENT DE CONCEPTS

### CONTEXTE

Plus d'un million d'enfants canadiens sont traités annuellement par des antibiotiques, principalement l'amoxicilline.<sup>1-4</sup> Jusqu'à 10 % des enfants développent des éruptions cutanées lors du traitement par amoxicilline.<sup>1-5</sup> La majorité des enfants présentant des éruptions cutanées durant la prise d'amoxicilline ont reçu un diagnostic d'hypersensibilité à l'amoxicilline sans autre évaluation et continuent de le recevoir à l'âge adulte.<sup>1</sup>

Il persiste une controverse dans la littérature médicale quant à la stratégie la plus précise et la plus sûre à adopter pour le diagnostic de l'hypersensibilité à l'amoxicilline.<sup>1, 5, 10-13</sup> En conséquence, la plupart des enfants prennent tout au long de leur vie d'autres médicaments jugés moins efficaces, plus toxiques et plus coûteux que l'amoxicilline et d'autres dérivés de la pénicilline.<sup>12-16</sup>

Nous ignorons encore beaucoup de choses au sujet de la pathogenèse de l'hypersensibilité à l'amoxicilline. La stratégie diagnostique appropriée requise pour établir la présence d'une vraie hypersensibilité à l'amoxicilline est donc incertaine. Afin de développer une approche diagnostique

adéquate, il est important de comprendre les mécanismes pathogènes expliquant l'hypersensibilité à l'amoxicilline et la validité des tests de confirmation disponibles. Le présent article porte sur les mécanismes pathogènes sous-jacents de l'allergie à l'amoxicilline. Il décrit les difficultés de diagnostic de l'allergie à l'amoxicilline, mène une évaluation critique du rôle du test cutané et des taux d'IgE et se penche sur la stratégie diagnostique appropriée à adopter chez les personnes présentant une suspicion d'allergie à l'amoxicilline.

## A. LA PATHOGENÈSE DE L'ALLERGIE À L'AMOXICILLINE

Jusqu'à récemment, on pensait que toutes les réactions immédiates à l'amoxicilline étaient médiées par l'IgE. Toutefois, les dernières études semblent indiquer que d'autres mécanismes liés aux interactions allotypiques entre le médicament et les molécules d'antigène leucocytaire humain (HLA) spécifiques jouent un rôle majeur dans les réactions immédiates (survenant moins d'une heure après l'exposition) et les réactions non immédiates (survenant plus d'une heure après l'exposition)<sup>10</sup> à l'amoxicilline.

L'expression « allergie médicamenteuse » se rapporte à une réponse immunitaire spécifique à un médicament agissant comme un haptène, et elle est dirigée contre un complexe haptène-porteur, qui agit comme un allergène.

Par contre, la signification de l'expression « hypersensibilité médicamenteuse (HM) » va au-delà de l'allergie médicamenteuse. Outre la définition précitée de l'allergie, elle inclut les réactions des cellules immunitaires ou inflammatoires dont l'origine n'est pas un antigène constitué d'un haptène couplé à une protéine. Selon les études, il existe trois formes principales de HM :<sup>17</sup>

La première forme d'hypersensibilité est due à la liaison covalente de médicaments à des protéines qui créent ainsi de nouveaux antigènes contre lesquels une réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire peut se développer et entraînera une HM lors d'une exposition subséquente (**Figure 1**). Ce mécanisme pathogène a mené au recours de tests cutanés à la pénicilline en tant qu'allergènes majeurs et mineurs pour diagnostiquer l'allergie à l'amoxicilline.

Cependant, étant donné qu'au moins 50 % des HM à l'amoxicilline se produisent lors de la première exposition<sup>5</sup> et que les tests reposant sur la détection des réponses immunitaires humorales et/ou cellulaires spécifiques de l'amoxicilline sont négatifs dans la plupart des cas de HM liée

à ce médicament, il est peu probable que ce mécanisme joue un rôle majeur dans la majorité des cas présentant une HM à l'amoxicilline.<sup>5</sup>

La deuxième forme de HM (« pseudo-allergie ») est due aux interactions des médicaments avec les récepteurs des cellules inflammatoires qui peuvent mener à leur activation directe ou à des taux accrus de substances inflammatoires (**Figure 2**).<sup>20</sup> Les IgE ou lymphocytes T spécifiques ne sont pas concernés.<sup>10</sup> Puisque ces réactions impliquent généralement des médicaments contenant des structures d'ammonium tertiaire et quaternaire (présentes dans les quinolones par exemple, mais pas dans l'amoxicilline) qui se lient au récepteur GMRGPRX2 (Mas-related G protein coupled receptor X2),<sup>20</sup> les réactions d'hypersensibilité à l'amoxicilline sont peu susceptibles d'être médiées par cette voie.

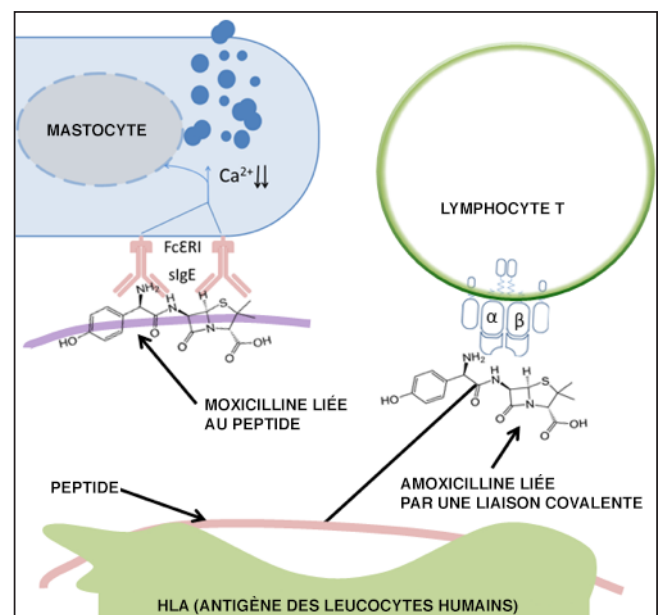


Figure 1. Hypersensibilité médicamenteuse due à la liaison covalente des médicaments avec les protéines; avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.

Enfin, le concept p-i (interaction pharmacologique avec un récepteur immunitaire) représente une activité hors cible des médicaments avec les récepteurs immunitaires (récepteurs des antigènes leucocytaires humains [HLA] ou récepteurs des lymphocytes T [TCR]), qui peut induire des stimulations de type allo-immunitaire peu orthodoxes des lymphocytes T et mener à des réactions HM immédiates/non immédiates même lors de la première exposition. Certaines de ces stimulations p-i ne se produisent que dans les porteurs de quelques allèles HLA et peuvent déclencher des réactions cliniquement graves (**Figure 3**).

Des études récentes semblent indiquer que les réactions d'hypersensibilité à l'amoxicilline se rapportent principalement à la troisième forme de réactions HM.<sup>17</sup> Dans ces cas, on observe une stimulation des cellules immunocompétentes telles que les lymphocytes T et/

ou les cellules inflammatoires par les médicaments, cette stimulation étant induite par le médicament, mais pas nécessairement par l'antigène.<sup>18</sup> Bien qu'elle ne soit pas encore clairement établie pour l'amoxicilline, cette hypothèse est appuyée par plusieurs études sur l'utilisation des bêta-lactamines (antibiotiques) chez l'adulte ainsi que sur d'autres médicaments.<sup>17</sup> Les patients naïfs au médicament (près de 50 % des enfants présentant une réaction des certaines cohortes<sup>5</sup>) répondent souvent par des réactions d'hypersensibilité à l'amoxicilline, un phénomène peu probable selon la classification de Gell et Coombs (forme 1).<sup>5</sup> De plus, selon un nombre limité de données sur les bêta lactamines chez l'adulte, il semble possible de prédire une hypersensibilité médicamenteuse grâce à l'identification de marqueurs génétiques HLA spécifiques des patients.<sup>17, 19, 20</sup>

## B. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE L'ALLERGIE À L'AMOXICILLINE

Les études démontrent que les réactions immédiates à l'amoxicilline – le plus souvent définies comme des réactions se produisant dans la première heure qui suit l'exposition-- ainsi que les réactions non immédiates ne se manifestent généralement que par des symptômes cutanés. Ces symptômes peuvent être une urticaire, des éruptions cutanées maculaires ou papuleuses, ainsi que des réactions s'apparentant à la maladie sérique (ou SSLR pour « serum sickness-like reactions ») (**Figures 1A, B et C**).<sup>5,22</sup> Il est intéressant de noter que, selon les études, les antécédents déclarés par les patients manquent de précision et de concordance avec un diagnostic réel d'allergie à la pénicilline.<sup>23</sup>

Les réactions bénignes sont limitées à la peau, souvent

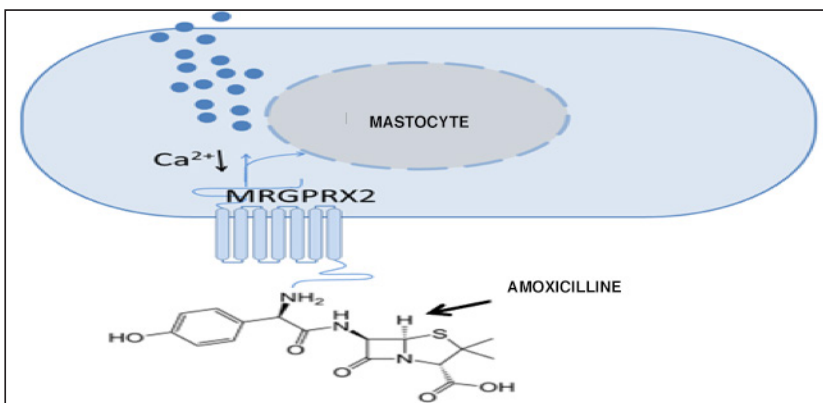


Figure 2. Hypersensibilité médicamenteuse due aux interactions médicamenteuses avec les récepteurs des cellules inflammatoires; avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD

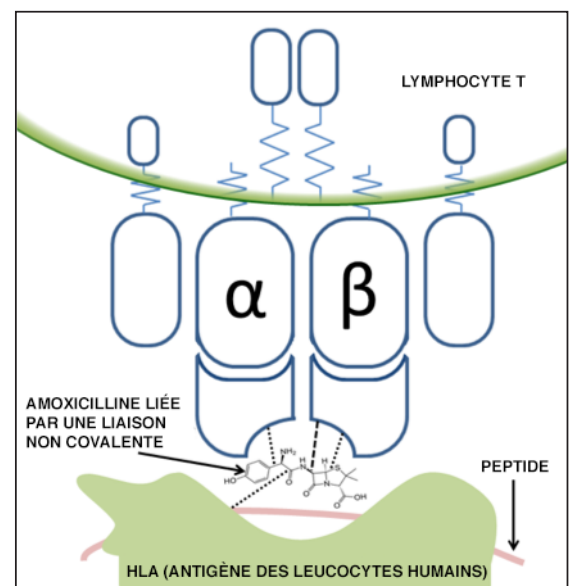


Figure 3. Hypersensibilité médicamenteuse due à l'interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires; avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.

sous forme d'urticaire/ exanthèmes maculopapuleux, ou de cloques, et ne touchent pas les surfaces muqueuses. Les SSLR sont caractérisées par des plaques d'urticaire érythémateuses étendues dont le centre est sombre à ecchymotique, et sont souvent associées à une enflure des mains et des pieds qui apparaît entre 7 et 21 jours après l'exposition au médicament.<sup>24</sup> En plus des manifestations cutanées caractéristiques, les patients atteints de SSLR présentent des symptômes tels que fièvre, malaises, lymphadénopathie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, myalgies, céphalées et arthrite symétrique spontanément résolutive.<sup>24</sup> De même, dans des cas rares, des infections virales peuvent être associées à une éruption cutanée similaire appelée urticaire multiforme.<sup>25</sup> Bien que les SSLR soient de nature bénigne, qui est un critère important, il a été recommandé jusqu'à récemment d'éviter l'amoxicilline dans tout cas de suspicion de SSLR sans effectuer des examens supplémentaires. Plus récemment, la littérature a montré qu'un test de provocation par exposition à une dose du médicament (TPD) peut être utilisé sans danger chez l'enfant (n = 75, âge médian de 2,0 ans) présentant une suspicion de SSLR. Les chercheurs ont pu démontrer que 2,67 % des sujets avaient eu une réaction immédiate positive au TPD, 4 % avaient eu une réaction non immédiate



Figure 1A. Réaction immédiate à l'amoxicilline chez une petite fille de 6 ans dans les 15 minutes suivant un test de provocation à l'amoxicilline; photo avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.



Figure 1B. Réaction non immédiate à l'amoxicilline chez un adolescent de 17 ans 8 heures après un test de provocation à l'amoxicilline; photo avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.



Figure 1C. SSLR chez un bébé de 8 mois après 7 jours de traitement par amoxicilline (la photo montre les lésions hémorragiques et une enflure du poignet); photo avec l'aimable autorisation de Moshe Ben-Shoshan, MD.

positive au TPD, et parmi les 43 patients qu'ils avaient réussi à joindre, 20 avaient signalé l'utilisation subséquente de l'antibiotique responsable et, chez 25 % de ces patients, des réactions légères et limitées à la peau.<sup>22</sup>

Plus rarement, les réactions à l'amoxicilline peuvent prendre la forme d'une anaphylaxie si la réaction d'hypersensibilité implique au moins deux systèmes d'organes ou une hypotension.<sup>26</sup> Bien que ces cas représentent une entité importante, leur diagnostic est rarement adéquat. Dans une étude menée par notre groupe, nous avons observé que la majorité des cas adultes et pédiatriques se présentant au service des urgences avec une suspicion d'anaphylaxie due aux antibiotiques ne recevaient pas un diagnostic approprié. Parmi les 18 enfants (40 %) examinés au service des urgences, seulement 10 patients (55,5 %) l'avaient été par un allergologue. Sept enfants sur les dix avaient subi un test cutané, dont un s'était révélé positif à la ceftriaxone par test cutané intradermique. Chez les six enfants dont le test cutané était négatif, deux avaient subi un test de provocation oral à dose progressive, dont un s'était avéré positif à l'amoxicilline (légère réaction cutanée). Chez les adultes présentant une suspicion d'anaphylaxie due aux antibiotiques, seulement 33,3 % avaient été évalués par un allergologue. Parmi ces patients, un test cutané s'était révélé négatif

chez un seul patient et un test de provocation oral à dose progressive chez ce même patient s'était révélé positif au céfadroxil (légère réaction cutanée).<sup>27</sup> D'autres manifestations rares sont notamment le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).<sup>28</sup> Dans ces cas, l'utilisation ultérieure d'amoxicilline devrait être **évitée** et un diagnostic devrait être établi sur la base des signes cliniques. Certaines études semblent indiquer que le recours à une biopsie cutanée peut confirmer le diagnostic clinique et les tests d'hypersensibilité retardée. En particulier, le test épicutané et le test de transformation lymphoblastique (TTL)<sup>29</sup> peuvent s'avérer importants pour valider le diagnostic étiologique, bien que leur validité ne soit pas bien établie.

Le décès causé par l'allergie à l'amoxicilline est extrêmement rare. Le risque d'une anaphylaxie fatale à la pénicilline a été auparavant estimé à environ 1 cas sur 100 000; il est plus élevé chez les patients recevant la pénicilline par voie parentérale que chez les patients la recevant par voie orale.

Il a été supposé que divers facteurs de risque augmentaient le risque d'hypersensibilité à l'amoxicilline. Des données limitées chez les adultes suggèrent que l'allergie aux bêta lactamines est plus fréquente chez la femme.<sup>31, 32</sup> Certaines co-morbidités, dont

l'immunosuppression et la mucoviscidose, pourraient augmenter le risque d'une hypersensibilité réelle à l'amoxicilline.<sup>12</sup> D'autres facteurs comprennent l'exposition antérieure au médicament concerné, la dose et la durée prolongée du médicament concerné, la voie d'administration (la sensibilisation étant plus importante par voie parentérale et cutanée),<sup>33</sup> et une infection virale concomitante (jusqu'à 100 % des enfants et adolescents infectés par le virus Epstein-Barr ont une éruption cutanée sous amoxicilline).<sup>34</sup> Toutefois, l'effet de ces facteurs n'a pas encore été établi chez l'enfant à ce jour.

### C. LIMITATIONS DES STRATÉGIES ACTUELLEMENT UTILISÉES POUR DIAGNOSTIQUER L'HYPERSENSIBILITÉ À L'AMOXICILLINE

Le diagnostic de l'hypersensibilité à l'amoxicilline est difficile. L'approche traditionnelle repose sur les tests cutanés intradermiques et s'ils sont négatifs, il est recommandé de réaliser un test de provocation par une exposition au médicament. La validité d'un test est définie par sa capacité à distinguer entre les patients atteints d'une maladie et les patients non atteints.<sup>35</sup> Donc, la meilleure façon d'estimer la validité de cette approche est fondée sur les études évaluant la sensibilité et la spécificité du test cutané par rapport à la norme de référence absolue (c.-à-d. le test de provocation

par exposition au médicament). Une évaluation critique des quelques études sur les tests de provocation de tous les cas présentant une suspicion d'allergie médicamenteuse révèle que la validité des tests cutanés disponibles est, au mieux, discutable.<sup>5, 36</sup> Des études récentes<sup>5, 36, 37</sup> soulignent que les tests cutanés standardisés disponibles (tests par piqûre épidermique et tests intradermiques avec Pre-Pen ou pénicilline G) pour les enfants ont un rôle limité dans le diagnostic des réactions immédiates aux dérivés de pénicilline, avec une sensibilité inférieure à 10 % et une valeur prédictive positive de 30 %.<sup>5, 36, 37</sup> De plus, il a été conclu que les tests cutanés peuvent donner lieu à un taux de faux positifs allant jusqu'à 80 % des cas pédiatriques qui tolèrent l'antibiotique responsable (bêta-lactamines) lors du test de provocation.<sup>36</sup> Les tests cutanés n'ont en outre aucune utilité dans le diagnostic des réactions non immédiates<sup>38, 39</sup> et dans le cas des bêta-lactamines ne comprenant pas les dérivés de la pénicilline pour lesquels il n'existe aucun test cutané standardisé.<sup>40</sup>

Récemment, la valeur prédictive négative d'une nouvelle trousse d'évaluation de l'allergie à la pénicilline contenant le déterminant allergénique majeur (pénicilloyl-polylysine), un mélange de déterminants mineurs (pénicilline G, pénicilloate, pénilloate) et de l'amoxicilline a été estimée à 98 %.<sup>41</sup> Il est intéressant de noter que les valeurs prédictives

positives et négatives changent lorsque la prévalence de la maladie change. En fait, pour tout test diagnostique, la valeur prédictive positive diminue lorsque la prévalence de la maladie est en baisse tandis que la valeur prédictive négative augmente.<sup>42</sup>

Une faible prévalence signifie simplement que la personne testée n'a probablement pas la maladie et par conséquent, si l'on se base sur ce seul fait, un résultat négatif du test est probablement correct.<sup>42</sup> Deux évaluations systématiques récentes font état d'une valeur prédictive positive des tests cutanés chez l'enfant de 33 %, <sup>43, 44</sup> et donne donc lieu à un taux élevé de diagnostic inexact et au risque d'un classement erroné.

#### **D. UTILISATION D'UN TEST DE PROVOCATION DIRECT**

Bien qu'un TPD soit considéré comme la référence absolue pour le diagnostic,<sup>39</sup> il est rarement utilisé dans la pratique en raison du manque de données sur son innocuité et sa précision chez l'enfant. Avant 2016, on estimait qu'un test de provocation sur les enfants présentant une suspicion d'allergie aux antibiotiques sans effectuer de tests cutanés était contraire à l'éthique. Toutefois, des études récentes<sup>5, 22, 36, 40</sup> ont démontré que chez l'enfant, cette approche est sans danger et éthiquement acceptable dans les cas de réactions bénignes limitées à la peau<sup>45</sup>, y compris les SSLR.<sup>22</sup> De plus, puisque les tests cutanés sont négatifs dans plus de 95 % des

cas, un test de provocation oral est finalement nécessaire pour confirmer la tolérance chez la plupart de ces enfants.<sup>5, 22, 36, 40</sup> Les tests de provocation positifs sont rares, et même lorsque les enfants présentent des signes reproductibles lors des tests, ils correspondent rarement à des symptômes immédiats ou graves.<sup>5, 22, 36, 40</sup>

Un TPD peut être réalisé avec une dose ou deux doses progressives (10 % de la dose thérapeutique, puis 90 % de la dose thérapeutique 20 minutes plus tard). Nous avons démontré que parmi les enfants présentant des réactions immédiates chez qui un test de provocation avec deux doses était effectué, près d'un tiers réagissait dans les 20 minutes suivant la première dose. Parmi les enfants présentant une réaction non immédiate (survenant plus d'une heure après le test de provocation), près d'un tiers réagissait plus de 24 heures après le test (jusqu'à cinq jours). Toutes les réactions ont été légères.<sup>5</sup> Par conséquent, il est recommandé de suivre les patients une semaine après un TPD négatif afin de documenter leurs éventuelles réactions tardives. Les tests de provocation devraient être effectués uniquement dans une clinique d'allergie en présence d'un allergologue et/ou de fournisseurs de soins qui ont reçu une formation adéquate et disposent de l'équipement requis pour traiter les réactions indésirables. Après un TPD, l'observation du patient devrait durer au moins une heure et

la réalisation de TPD sur une période plus longue, telle que cinq à sept jours, a également été suggérée.<sup>46</sup> Toutefois, un test de provocation prolongé expose les patients au risque de survenue d'une résistance bactérienne aux antibiotiques et rend donc inefficace l'utilisation ultérieure des antibiotiques.<sup>47</sup> En outre, des études récentes semblent indiquer qu'un test de provocation prolongé est peu utile chez les patients présentant une suspicion d'allergie aux antibiotiques.<sup>48</sup> Elles montrent également que la grande majorité des cas de réactions non immédiates peut être détectée par un test de provocation réalisé sur une seule journée.<sup>49</sup> Il est également possible que, dans certains cas, le diagnostic d'une allergie aux antibiotiques en présence d'une infection puisse être associé à l'interaction entre une infection virale et l'antibiotique.<sup>50-52</sup> Il convient de noter que, selon les rapports, la valeur prédictive négative d'un TPD est de 89 % (49 cas sur 55) et 10 % des cas (6 cas sur 55) ayant un TPD négatif développent de légères réactions cutanées lors d'une utilisation ultérieure.<sup>5</sup>

La plupart des données concernant l'utilisation d'un TPD pour diagnostiquer une allergie à l'amoxicilline/à la pénicilline reposent sur des études pédiatriques,<sup>5, 22, 36</sup> Quelques études menées plus récemment en nombre limité suggèrent que cette approche pourrait être utilisée chez les adultes présentant des éruptions cutanées bénignes. Dans une étude menée sur 156

adultes, 2,6 % des patients ont réagi à un TPD. Il est intéressant de noter que presque 10 % des patients ont également réagi au placebo.<sup>53</sup> De même, dans une petite étude rétrospective sur vingt adultes ayant des antécédents d'éruption cutanée bénigne, des symptômes somatiques bénins, ou des antécédents inconnus associés à la dernière exposition à la pénicilline remontant à plus d'une année avant l'évaluation, aucun des patients n'a développé de réactions d'hypersensibilité immédiate ou tardive.<sup>54</sup>

## **E. DÉFINITION DES PATIENTS À FAIBLE RISQUE**

Il est essentiel de définir les patients à faible risque de présenter une vraie sensibilité à l'amoxicilline, car il est probable que ces patients profitent d'un test de provocation direct. Une étude multicentrique réalisée en Australie a démontré que la définition optimale d'antécédents d'allergie à la pénicilline à faible risque chez des patients de 16 ans et plus est une éruption cutanée bénigne, immédiate ou tardive, survenant au moins une année avant l'évaluation.<sup>55</sup> Dans une autre étude américaine, des patients de cinq ans ou plus, présentant une réaction uniquement cutanée ou de nature inconnue (> 1 an chez les patients âgés de 5 à 17 ans; > 10 ans chez les patients de 18 ans ou plus) ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour subir des tests cutanés ou un test de provocation direct avec deux doses. Tous les enfants ayant moins de cinq ans (n=13) ont

subi un test de provocation direct, et les patients ayant des antécédents de réaction extracutanée ont subi des tests cutanés. Selon les conclusions de cette étude, parmi les sujets âgés de 5 à 17 ans, les patients à faible risque étaient ceux qui ne présentaient que des réactions cutanées survenues au moins un an avant l'évaluation, alors que parmi les sujets de 18 ans et plus, les patients à faible risque étaient ceux ayant signalé uniquement des réactions cutanées survenues au moins dix ans avant l'évaluation.<sup>56</sup> Enfin, une autre étude australienne a développé un modèle statistique permettant de définir les critères de faible risque pour les tests de provocation directs à l'amoxicilline.<sup>57</sup> Cette étude a défini les patients présentant un score total inférieur à 3 comme étant des sujets à faible risque avec une valeur prédictive négative de 96 %. Les critères majeurs comprenant ce score de risque incluaient un épisode allergique survenu cinq ans plus tôt ou moins (2 points) et une anaphylaxie/un angio-œdème ou une réaction cutanée indésirable grave (RCIG) (2 points); le critère mineur (1 point), incluait le besoin ou non d'un traitement pour un épisode allergique.<sup>57</sup>

## **F. RÉACTIVITÉ CROISÉE**

Les bêta-lactamines appartenant à la classe des pénicillines possèdent une seule chaîne latérale R1. Cette chaîne latérale R1 est identique entre la pénicilline et la céphalosporine, ainsi qu'entre les céphalosporines. Elle

expliquerait la réactivité croisée selon une étude démontrant les pénicillines structurellement similaires partagent la même spécificité de l'IgE.<sup>58</sup>

Selon les rapports, 2 % des patients présentant des réactions positives aux multiples réactifs de test cutané à la pénicilline sont sensibilisés aux céphalosporines.<sup>59</sup> Il a également été démontré que les patients allergiques à l'amoxicilline devraient éviter la prise de céphalosporines ayant des chaînes latérales R identiques (céfadroxil, cefprozil et céfatrizine) ou les recevoir par un traitement rapide d'induction de la tolérance au médicament.<sup>60</sup> Il faut noter que la céfazoline possède une seule chaîne latérale et une très faible réactivité croisée avec la pénicilline. Il n'existe aucune réactivité croisée immunologique ou clinique entre la pénicilline et l'aztréonam de la classe des monobactames.<sup>61</sup>

On dispose de données probantes à l'appui de l'utilisation sûre de presque toutes les céphalosporines de première génération chez les patients présentant une allergie à la pénicilline ou à l'amoxicilline. Les patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline sont généralement à haut risque de réaction allergique et pourraient développer une réaction allergique aux céphalosporines par hasard, mais le risque est comparable à celui de la prise d'un antibiotique sulfamidé.<sup>61</sup> Le risque attribuable à une

réactivité allergique croisée entre la pénicilline et les céphalosporines, pour presque toutes les céphalosporines possédant des chaînes latérales similaires à celles de la pénicilline, est donc pratiquement nul.<sup>61</sup>

## F. CONCLUSION

L'amélioration du diagnostic d'hypersensibilité à l'amoxicilline chez l'enfant et la réduction du risque de classement erroné sont fondamentales. Jusqu'à récemment, les investigations sur l'allergie recommandées pour évaluer une suspicion de réactions allergiques à l'amoxicilline chez l'enfant reposaient sur les données issues des adultes et comprenaient des tests cutanés ainsi qu'un TPD en cas de résultat négatif.<sup>4</sup> Toutefois, compte tenu des études pédiatriques qui ont démontré le peu de sensibilité des tests cutanés, les taux élevés de faux positifs, la faible valeur prédictive positive, et compte tenu de la nature légère de la plupart des réactions survenant au cours des TPD, on a récemment noté un changement de paradigme dans l'algorithme diagnostique des réactions cutanées bénignes en faveur d'un TPD direct. La situation pourrait être différente chez les adultes qui sont exposés à un risque plus élevé de réactions, bien que certaines études aient rapporté des résultats favorables chez les adultes ainsi qu'avec l'utilisation des TPD.<sup>53</sup> Sur la base des données probantes publiées à ce jour,

un TPD peut être utilisé chez les cas pédiatriques présentant des lésions cutanées non vésiculaires, mais davantage d'études sont nécessaires pour établir la meilleure stratégie diagnostique chez les adultes.

### Références

1. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. *Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancy between physician-based assessment and results of testing.* *PediatrAllergy Immunol.* 2011;22(4):405-410.
2. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. *Demographic Influences on Antibiotic Prescribing for Pediatric Acute Otitis Media.* *OtolaryngolHead Neck Surg.* 2011.
3. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. *Otitis media and its consequences: beyond the earache.* *Lancet Infect Dis.* 2010;10(3):195-203.
4. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. *Antibiotics for acute otitis media in children.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):CD000219.
5. 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(6):e160033.
6. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. *beta-lactam allergy: clinical implications and costs.* *Clin Mol Allergy.* 2013;11(1):2.
7. Mattingly TJ, 2nd, Fulton A, Lumish RA, et al. *The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review.* *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1649-1654 e1644.
8. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. *Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy.* *Arch Fam Med.* 2000;9(8):722-726.
9. Kraemer MJ, Caprye-Boos H, Berman HS. *Increased use of medical services and antibiotics by children who claim a prior penicillin sensitivity.* *West J Med.* 1987;146(6):697-700.
10. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. *Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(1):95.
11. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. *Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study.* *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):904-910.
12. Abrams E, Netchiporouk E, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. *Antibiotic Allergy in Children: More than Just a Label.* *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(2):103-112.
13. Abrams EM, Ben-Shoshan M. *Should testing be initiated prior to amoxicillin challenge in children?* *Clin Exp Allergy.* 2019;49(8):1060-1066.
14. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. *Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP.* *NatImmunol.* 2002;3(7):673-680.



15. Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1905-1912.
16. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1254-1260.
17. Illing PT, Mifsud NA, Purcell AW. Allotype specific interactions of drugs and HLA molecules in hypersensitivity reactions. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:31-40.
18. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74(8):1457-1471.
19. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):701-707.
20. Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. *AIDS.* 2006;20(9):1269-1274.
21. Nicoletti P, Carr DF, Barrett S, et al. Beta-lactam-induced immediate hypersensitivity reactions: A genome-wide association study of a deeply phenotyped cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020.
22. Delli Colli L, Gabrielli S, Abrams EM, et al. Differentiating between beta-Lactam-Induced Serum Sickness-Like Reactions and Viral Exanthem in Children Using a Graded Oral Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020.
23. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Acad Pediatr.* 2017;17(3):251-255.
24. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):467-475.
25. Starnes L, Patel T, Skinner RB. Urticaria multiforme--a case report. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(4):436-438.
26. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med.* 2006;47(4):373-380.
27. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6(1):3-12.
28. Rodriguez-Martin S, Martin-Merino E, Lerma V, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among new users of different individual drugs in a European population: a case-population study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(2):237-246.
29. Belder MT, Michavila A, Bobolea I, Feito M, Bellon T, Quirce S. Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(1):83-95.
30. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(5):1172-1173.
31. Schlosser KA, Maloney SR, Horton JM, et al. The association of penicillin allergy with outcomes after open ventral hernia repair. *Surg Endosc.* 2020.
32. Li PH, Siew LQC, Thomas I, et al. Beta-lactam allergy in Chinese patients and factors predicting genuine allergy. *World Allergy Organ J.* 2019;12(8):100048.
33. Liang EH, Chen LH, Macy E. Adverse reactions associated with penicillins, carbapenems, monobactams, and clindamycin: A retrospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019.
34. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother.* 2017;51(2):154-162.
35. Leon G. *Epidemiology.* Vol 4 Philadelphia: Saunders; 2009.
36. Ibanez MD, Rodriguez Del Rio P, Lasa EM, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: From clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(2):235-244 e233.
37. Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin Does Not Reliably Predict Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):676-683.
38. Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2012.
39. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy.* 2013;68(8):1057-1064.
40. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):724-727.
41. Solensky R, Jacobs J, Lester M, et al. Penicillin Allergy Evaluation: A Prospective, Multicenter, Open-Label Evaluation of a Comprehensive Penicillin Skin Test Kit. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1876-1885 e1873.
42. Loong TW. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. *BMJ.* 2003;327(7417):716-719.
43. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med.* 2016;128(6):557-562.
44. Marrs T, Fox AT, Lack G, du Toit G. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child.* 2015;100(6):583-588.
45. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 2019;321(2):188-199.
46. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):375-380.e371.
47. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health.* 2017;10(4):369-378.
48. Van Gasse AL, Ebo DG, Chiriac AM, et al. The Limited Value of Prolonged Drug Challenges in Nonimmediate Amoxicillin (Clavulanic Acid) Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2225-2229 e2221.
49. Garcia Rodriguez R, Moreno Lozano L, Extremera Ortega A, Borja Segade J, Galindo Bonilla P, Gomez Torrijos E. Provocation Tests in Nonimmediate Hypersensitivity Reactions to beta-Lactam Antibiotics in Children: Are Extended Challenges Needed? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):265-269.
50. 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(6):e160033.
51. De Shryver S NE, Ben-Shoshan M. Severe Serum Sickness-Like Reaction: Challenges in Diagnosis and Management. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research* 2015;6(3):3.
52. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, 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(4):411-418.
53. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastroaro D, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):236-243.
54. Kuruwilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):57-61.
55. Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, et al. Multicenter Australian Study to Determine Criteria for Low- and High-Risk Penicillin Testing in Outpatients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):681-689 e683.
56. Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2163-2170.
57. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):745-752.
58. Baldo BA, Pham NH, Weiner J. Detection and side-chain specificity of IgE antibodies to flucloxacillin in allergic subjects. *J Mol Recognit.* 1995;8(3):171-177.
59. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019;393(10167):183-198.
60. Ledford DK. Cephalosporin Side Chain Cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):1006-1007.
61. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):72-81 e71.