



**HAL**  
open science

# Allergie aux antibiotiques chez l'enfant. Étude quantitative au sein de l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes

Aurélie Nompex

## ► To cite this version:

Aurélie Nompex. Allergie aux antibiotiques chez l'enfant. Étude quantitative au sein de l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03181123

**HAL Id: dumas-03181123**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03181123>**

Submitted on 25 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER - NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par  
**Aurélie NOMPEX**

Le 23 novembre 2020

ALLERGIE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ENFANT.  
ETUDE QUANTITATIVE AU SEIN DE L'UNITE D'ALLERGOLOGIE  
PEDIATRIQUE DU CHU DE NIMES.

Directeur de thèse : Dr KINNE Mélanie

COMPOSITION DU JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Tu-Anh TRAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal DEMOLY

Monsieur le Docteur Philippe SERAYET

Madame le Docteur Mélanie KINNE

Membre du jury invité :

Madame le Docteur Fabienne MONTAGUT

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER - NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Aurélie NOMPEX**

Le 23 novembre 2020

ALLERGIE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ENFANT.  
ETUDE QUANTITATIVE AU SEIN DE L'UNITE D'ALLERGOLOGIE  
PEDIATRIQUE DU CHU DE NIMES.

Directeur de thèse : Dr KINNE Mélanie

COMPOSITION DU JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Tu-Anh TRAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal DEMOLY

Monsieur le Docteur Philippe SERAYET

Madame le Docteur Mélanie KINNE

Membre invité :

Madame le Docteur Fabienne MONTAGUT

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs honoraires

ALLIEU Yves  
ALRIC Robert  
ARNAUD Bernard  
ASTRUC Jacques  
AUSSILLOUX Charles  
AVEROUS Michel  
AYRAL Guy  
BAILLAT Xavier  
BALDET Pierre  
BALDY-MOULINIER Michel  
BALMES Jean-Louis  
BALMES Pierre  
BANSARD Nicole  
BAYLET René  
BILLIARD Michel  
BLARD Jean-Marie  
BLAYAC Jean Pierre  
BLOTMAN Francis  
BONNEL François  
BOUDET Charles  
BOURGEOIS Jean-Marie  
BRUEL Jean Michel  
BUREAU Jean-Paul  
BRUNEL Michel  
CALLIS Albert  
CANAUD Bernard  
CASTELNAU Didier  
CHAPTAL Paul-André  
CIURANA Albert-Jean  
CLOT Jacques  
COSTA Pierre  
D'ATHIS Françoise

DEMAILLE Jacques  
DESCOMPS Bernard  
DIMEGLIO Alain  
DUBOIS Jean Bernard  
DUMAS Robert  
DUMAZER Romain  
ECHENNE Bernard  
FABRE Serge  
FREREBEAU Philippe  
GALIFER René Benoît  
GODLEWSKI Guilhem  
GRASSET Daniel  
GUILHOU Jean-Jacques  
HERTAULT Jean  
HUMEAU Claude  
JAFFIOL Claude  
JANBON Charles  
JANBON François  
JARRY Daniel  
LAFFARGUE François  
LALLEMANT Jean Gabriel  
LAMARQUE Jean-Louis  
LAPEYRIE Henri  
LE QUELLEC Alain  
LESBROS Daniel  
LOPEZ François Michel  
LORiot Jean  
LOUBATIERES Marie  
Madeleine  
MAGNAN DE BORNIER  
Bernard  
MARY Henri

MATHIEU-DAUDE Pierre  
MEYNADIER Jean  
MICHEL François-Bernard  
MION Charles  
MION Henri  
MIRO Luis  
NAVARRO Maurice  
NAVRATIL Henri  
OTHONIEL Jacques  
PAGES Michel  
PEGURET Claude  
PELISSIER Jacques  
POUGET Régis  
PUJOL Henri  
RABISCHONG Pierre  
RAMUZ Michel  
RIEU Daniel  
ROCHFORT Henri  
ROUANET DE VIGNE LAVIT  
Jean Pierre  
SAINT AUBERT Bernard  
SANCHO-GARNIER Hélène  
SANY Jacques  
SEGNARBIEUX François  
SENAC Jean-Paul  
SERRE Arlette  
SOLASSOL Claude  
THEVENET André  
VIDAL Jacques  
VISIER Jean Pierre

#### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DAVY Jean-Marc  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques  
GROLLEAU RAOUX Robert  
GUERRIER Bernard  
GUILLOT Bernard  
LANDAIS Paul

MARES Pierre  
MAUDELONDE Thierry  
MAURY Michèle  
MILLAT Bertrand  
MONNIER Louis  
MOURAD Georges  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy  
RIBSTEIN Jean  
SCHVED Jean-François  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
UZIEL Alain  
VOISIN Michel  
ZANCA Michel

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### **PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie  
BLAIN Hubert - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
CHAMMAS Michel - Chirurgie orthopédique et traumatologie  
COLSON Pascal - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
COURTET Philippe - Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Médecine d'urgence  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DEMOLY Pascal - Pneumologie, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie viscérale et digestive  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie viscérale et digestive  
FRAPIER Jean-Marc - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
HAMAMAH Samir - Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian - Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
JEANDEL Claude - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier - Médecine intensive ; Réanimation  
JORGENSEN Christian - Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier - Biophysique et médecine nucléaire  
LARREY Dominique - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
LUMBROSO Serge - Biochimie et biologie moléculaire  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MONDAIN Michel - Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis - Pédiatrie  
PAGEAUX Georges-Philippe - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PUJOL Pascal - Biologie cellulaire  
QUERE Isabelle - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
RENARD Eric - Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques - Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIPART Jacques - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
ROUANET Philippe - Cancérologie ; radiothérapie  
SOTTO Albert - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TAOUREL Patrice - Radiologie et imagerie médicale  
VANDE PERRE Philippe - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc - Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH de 1re classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia - Hématologie ; transfusion  
ASSENAT Eric - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
AVIGNON Antoine - Nutrition  
AZRIA David - Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria - Pédiopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul - Radiologie et imagerie médicale  
BLANC Pierre - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric - Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles - Pédiatrie  
CAMU William - Neurologie  
CANOVAS François - Anatomie  
CAPTIER Guillaume - Anatomie  
CARTRON Guillaume - Hématologie ; transfusion  
CAYLA Guillaume - Cardiologie  
CHANQUES Gérald - Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire  
CORBEAU Pierre - Immunologie  
COSTES Valérie - Anatomie et cytologie pathologiques  
COULET Bertrand - Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CYTEVAL Catherine - Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
DAUVILLIERS Yves - Physiologie

DE TAYRAC Renaud - Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
 DE VOS John - Histologie, embryologie et cytogénétique  
 DEMARIA Roland - Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
 DEREURE Olivier - Dermatologie – vénéréologie  
 DROUPY Stéphane - Urologie  
 DUCROS Anne - Neurologie  
 DUPEYRON Arnaud - Médecine physique et réadaptation  
 FESLER Pierre - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 GARREL Renaud - Oto-rhino-laryngologie  
 GENEVIEVE David - Génétique  
 HAYOT Maurice - Physiologie  
 KLOUCHE Kada - Réanimation ; médecine d'urgence  
 KOENIG Michel - Génétique  
 LAFFONT Isabelle - Médecine physique et de réadaptation  
 LAVABRE-BERTRAND Thierry - Histologie, embryologie et cytogénétique  
 LAVIGNE Jean-Philippe - Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière  
 LE MOING Vincent - Maladies infectieuses, maladies tropicales  
 LECLERCQ Florence - Cardiologie  
 LEHMANN Sylvain - Biochimie et biologie moléculaire  
 MARIANO-GOULART Denis - Biophysique et médecine nucléaire  
 MATECKI Stéfan - Physiologie  
 MEUNIER Laurent - Dermato-vénéréologie  
 MOREL Jacques - Rhumatologie  
 NAVARRO Francis - Chirurgie générale  
 NOCCA David - Chirurgie viscérale et digestive  
 PETIT Pierre - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
 PERNEY Pascal - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 PRUDHOMME Michel - Anatomie  
 PUJOL Jean Louis - Pneumologie ; addictologie  
 PURPER-OUAKIL Diane - Pédiopsychiatrie ; addictologie  
 TOUITOU Isabelle - Génétique  
 TRAN Tu-Anh - Pédiatrie  
 VERNHET Hélène - Radiologie et imagerie médicale

#### **PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud - Pneumologie ; addictologie  
 CANAUD Ludovic - Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
 CAPDEVIELLE Delphine - Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 CLARET Pierre-Géraud - Médecine d'urgence  
 COLOMBO Pierre-Emmanuel - Cancérologie ; radiothérapie  
 COSTALAT Vincent - Radiologie et imagerie médicale  
 CUVILLON Philippe - Anesthésiologie-réanimation  
 DAIEN Vincent - Ophtalmologie  
 DORANDEU Anne - Médecine légale et droit de la santé  
 FAILLIE Jean-Luc - Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie  
 FUCHS Florent - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
 GABELLE DELOUSTAL Audrey - Neurologie  
 GAUJOUX Viala Cécile - Rhumatologie  
 GODREUIL Sylvain - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 GUILLAUME Sébastien - Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
 GUILPAIN Philippe - Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
 GUIU Boris - Radiologie et imagerie médicale  
 HERLIN Christian - Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie  
 HOUEDE Nadine - Cancérologie ; radiothérapie  
 JACOT William - Cancérologie ; Radiothérapie  
 JUNG Boris - Médecine intensive - réanimation  
 KALFA Nicolas - Chirurgie infantile  
 KOUYOUMDJIAN Pascal - Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 LACHAUD Laurence - Parasitologie et mycologie  
 LALLEMANT Benjamin - Oto-rhino-laryngologie  
 LE QUINTREC Moglie - Néphrologie  
 LETOUZEY Vincent - Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
 LONJON Nicolas - Neurologie  
 LOPEZ CASTROMAN Jorge - Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 LUKAS Cédric - Rhumatologie  
 MAURY Philippe - Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 MILLET Ingrid - Radiologie et imagerie médicale  
 MORANNE Olivier - Néphrologie  
 MURA Thibault - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
 NAGOT Nicolas - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
 NOCCA David - Chirurgie digestive  
 PANARO Fabrizio - Chirurgie générale  
 PARIS Françoise - Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
 PASQUIE Jean-Luc - Cardiologie  
 PELLESTOR Franck - Histologie, embryologie et cytogénétique  
 PEREZ MARTIN Antonia - Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
 POUDEROUX Philippe - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 RIGAU Valérie - Anatomie et cytologie pathologiques  
 RIVIER François - Pédiatrie

ROGER Pascal - Anatomie et cytologie pathologiques  
ROSSI Jean François - Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François- Cardiologie  
SEBBANE Mustapha -Médecine d'urgence  
SIRVENT Nicolas - Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme - Biologie cellulaire  
STOEBNER Pierre - Dermato-vénéréologie  
SULTAN Ariane - Nutrition  
THOUVENOT Éric - Neurologie  
THURET Rodolphe - Urologie  
VENAIL Frédéric - Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max - Ophtalmologie  
VINCENT Denis - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry - Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne - Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### **1re classe :**

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

##### **2ème classe :**

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire  
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### **1re classe :**

LAMBERT Philippe

##### **2ème classe :**

AMOUYAL Michel

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard  
DAVID Michel  
GARCIA Marc

#### **PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie  
MEUNIER Isabelle - Ophtalmologie  
MULLER Laurent - Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire  
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine péri-opératoire  
QUANTIN Xavier - Pneumologie  
ROUBERTIE Agathe - Pédiatrie

VIEL Eric - Soins palliatifs et traitement de la douleur

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

##### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie -Biochimie et biologie moléculaire  
BOULLE Nathalie - Biologie cellulaire  
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique  
CARRIERE Christian - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
CHARACHON Sylvie - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
FABBRO-PERAY Pascale - Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
GIANSILY-BLAIZOT Muriel - Hématologie, transfusion  
HILLAIRE-BUYS Dominique - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PUJOL Joseph - Anatomie  
RICHARD Bruno - Médecine palliative  
RISPAIL Philippe - Parasitologie et mycologie  
SEGONDY Michel - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

##### **MCU-PH de 1re classe**

BERTRAND Martin - Anatomie  
BOUDOUSQ Vincent - Biophysique et médecine nucléaire  
BOURGIER Céline - Cancérologie ; Radiothérapie  
BRET Caroline - Hématologie biologique  
COSSEE Mireille - Génétique  
GIRARDET-BESSIS Anne - Biochimie et biologie moléculaire  
LAVIGNE Géraldine - Hématologie ; transfusion  
LESAGE François-Xavier - Médecine et santé au travail  
MATHIEU Olivier - Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Radiologie et imagerie médicale  
MOUZAT Kevin - Biochimie et biologie moléculaire  
OLIE Emilie - Psychiatrie d'adultes ; addictologie

PANABIÈRES Catherine - Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal - Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris - Physiologie  
STERKERS Yvon - Parasitologie et mycologie  
THEVENIN - RENE Céline - Immunologie  
TUAILLON Edouard - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2ème classe**

CHIRIAC Anca - Immunologie  
DE JONG Audrey - Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire  
DU THANH Aurélie - Dermato-vénérologie  
GOUZI Farès - Physiologie  
HERRERO Astrid - Chirurgie viscérale et digestive  
JEZIORSKI Éric - Pédiatrie  
KUSTER Nils - Biochimie et biologie moléculaire  
MAKINSON Alain - Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
PANTEL Alix - Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie - Thérapeutique, addictologie  
ROUBILLE Camille - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, addictologie  
SABLEWSKI Vanessa - Anatomie et cytologie pathologiques

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1ère classe**

COSTA David

**MCU-MG de 2ème classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice  
OUDE-ENGBERINK Agnès

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SERAYET Philippe

**PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

BARATEAU Lucie - Physiologie  
BASTIDE Sophie - Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
DAIEN Claire - Rhumatologie  
GATINOIS Vincent - Histologie, embryologie et cytogénétique  
GOULABCHAND Radjiv - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, addictologie  
LATTUCA Benoit – Cardiologie  
MIOT Stéphanie - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, addictologie  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume - Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
SOUCHE François-Régis - Chirurgie générale

## REMERCIEMENTS

### ***A Monsieur le Professeur Tu-Anh TRAN,***

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et ma profonde reconnaissance pour m'avoir accordé votre confiance pour la réalisation de ce travail.

Je vous remercie également pour vos encouragements reçus tout au long de ce travail.

### ***A Monsieur le Professeur Pascal DEMOLY,***

Par vos grandes connaissances dans le domaine de l'allergologie, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Veuillez recevoir ma profonde et respectueuse reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

### ***A Monsieur le Docteur SERAYET,***

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir orientée vers Mélanie. Sans vous, ce travail n'aurait pas eu lieu. Vous m'avez permis de travailler sur un sujet qui me tenait à cœur. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

### ***A Madame le Docteur MONTAGUT,***

Vous m'avez fait le plaisir d'accepter de participer à ce jury de thèse. Veuillez recevoir ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements pour avoir permis de réaliser ce travail.

### ***A Madame le Docteur Mélanie KINNE, ma directrice de thèse,***

Mélanie, je te remercie sincèrement d'avoir accepté de travailler sur ce projet. J'ai énormément apprécié ta bienveillance et ton implication dans ce travail, particulièrement quand les conditions de réalisation se sont corsées. Merci pour ta grande disponibilité et tes bons conseils. Je ne peux qu'encourager ton implication dans la formation des médecins généralistes après avoir eu l'immense plaisir de te rencontrer et de travailler avec toi.

### ***Aux intervenants du BESPIM qui m'ont permis de réaliser ce travail :***

A Madame Léonie Gazel pour la partie réglementaire,

A Mme Christine Montout, Mr Christophe De Mattei, Mr Chris Serrand pour la partie statistique.

A Mr Hugo Pottier pour la formation au logiciel RedCap.

***A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales rencontrées tout au long de mes études,***

Je pense particulièrement à l'équipe médicale des Urgences de Narbonne. L'un de mes semestres préférés alors que je redoutais les urgences. Merci pour votre bonne humeur et votre bienveillance. Et bien sûr, Aurore. J'ai toujours eu un grand plaisir à travailler avec toi et je suis ravie de te compter à présent parmi mes amies.

Merci aux Dr Thierry Laborde et Irène Clemens pour votre bienveillance et votre compréhension. Merci à l'équipe du CeGGID de Montpellier et particulièrement à Guillaume avec qui j'ai tant ri et chanté !

Merci à Nathalie et Clothilde, des chefs de clinique en or et à tous mes co-internes du MIT à Montpellier, Sabine, Mymy, Lucas, Vincent, Lucile et Solène pour m'avoir permis de terminer l'internat en beauté. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme dernier semestre.

***A ma famille,***

*A ma mère*, merci pour soutien, pour ta patience et tout l'amour que tu apportes dans ma vie.

*A ma sœur*, ma Thia, ma petite soeur. Merci pour ta présence à mes côtés à chaque moment de doute. Merci pour ton aide avec ce fichu logiciel Excel.

Toutes les deux, vous êtes mes piliers. Je n'ai pas les mots pour vous dire à quel point je vous aime. Je suis fière de vous et de votre courage ces dernières années.

*A mon père*, j'aurais aimé que tu sois là. Les études de médecine ne m'avaient pas préparée à ton départ trop brutal. Je ne regretterai jamais d'avoir pris cette disponibilité pour être à tes côtés. J'essaie d'appliquer ton conseil et d'être enfin fière de moi.

*A Vincent* mon amour, tu es la preuve que chaque évènement de notre vie, même le plus triste, a un sens. La vie est si simple avec toi. Merci pour ta bonne humeur, pour tout le soutien que tu m'apportes et tes encouragements au quotidien. Tu es l'homme de ma vie et grâce à toi nous avons le plus beau des cadeaux : notre petit Charly.

*A mon Charly*, mon bébé, sans le savoir, les nuits blanches que tu m'as procuré ont permis de grandes avancées dans ce travail. Je t'aime mon petit amour.

*A ma cousine Laëtitia*, merci de partager ton anniversaire avec la soutenance de ma thèse.

*A mes grands-parents, oncles et tantes et cousins*, tout simplement merci.

*A mes beaux-parents*, je vous remercie pour votre bienveillance et votre soutien tout au long de cette année.

*A mon Roméo*, mon boubou, toujours présent, toujours fidèle.

***A mes amis,***

*Aux Carcassonnais,*

Dès que je pense à l'internat, c'est à vous que je pense. Je remercie chacun d'entre vous pour ces merveilleux souvenirs. Ce premier semestre d'internat est sacré et vous l'avez rendu magique. Je ne me suis pas encore remise d'avoir dansé sur Maitre Gims et Kendji Girac.

Une pensée particulière pour mes premiers colocs dont mon petit Lucas, mon voisin de palier, grâce à toi j'avais une salle de bain « presque » privée, et la pétillante Clauclau.

*A mes Chouchoutes,*

Maguette et Julie, mes colocs chéries de Sète. *Maguette*, souviens-toi que tout a commencé à cause de tes problèmes capillaires que je n'ai toujours pas compris. Merci pour ta bonne humeur rafraichissante et qui a toujours su faire envoler mes problèmes. Ces deux semestres de colocation avec toi ont été parfaits. Je te préviens, tu n'en as pas fini avec moi.

*Ma Julie*, merci d'avoir été présente depuis le début de l'internat. Co-interne puis coloc, je te remercie pour tous ces bons moments partagés et pour ta gentillesse. Je n'ai jamais autant apprécié l'expression « j'ai pas envie ».

*Kiki, Kaka, Karine*, merci pour ta bonne humeur et ta bienveillance tout au long de ces années.

*A mes amis rencontrés à Montpellier,*

*A Camille, paillette*, pour ces fous rires et tous ces bons souvenirs.

*A Anne-Flore*, une belle rencontre en milieu d'internat, tes attentions toujours justes et touchantes.

*A Sophie*, mon acolyte bordelaise découverte à Narbonne. Merci pour ta bonne humeur et ta bienveillance. Un peu moins merci pour les pièces à shopper que tu me donnes envie d'acheter.

*A Héloïse*, pour m'avoir supporté pendant un semestre à Sète.

*A Thomas des bois*, pour ta gentillesse. Je te tire mon chapeau pour avoir survécu à Maguette et avoir su rester toi-même.

*A mes amis bordelais,*

*A Marion, Farfaduet, pour ces souvenirs mémorables d'externat en chirurgie thoracique avec Kiwi. Pour tes bons conseils, ta réassurance et surtout ton calme et ta positivité à toute épreuve. Tu as sauvé, ou ruiné, plusieurs de mes soirées avec tes idées « séries ».*

*A Claire, pour ces merveilleux souvenirs d'externat, pour Carotte, ce lapin qui nous a tant fait pleurer de rire, et pour ton aide précieuse dans cette thèse.*

*A Marine, mon amie toujours présente depuis tant d'années.*

# SOMMAIRE

<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i> .....	15
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	16
<b>1. L'allergie : Définition, mécanisme et diagnostic</b> .....	18
1.1 Définitions.....	18
1.2 Histoire de l'allergie.....	20
1.3 Classification des hypersensibilités médicamenteuses .....	22
1.4 Le bilan allergologique .....	26
<b>2. Particularités chez l'enfant</b> .....	31
2.1 Données épidémiologiques.....	31
2.2 Présentation clinique de la suspicion d'allergie à un antibiotique.....	31
2.3 Bilan allergologique.....	31
<b>3. Intérêt d'un diagnostic d'allergie vraie à l'antibiotique</b> .....	32
3.1 Importance du bon usage des antibiotiques.....	32
3.2 Les risques d'un sur-diagnostic de l'allergie à un antibiotique.....	33
<b>4. Attitude du Médecin Généraliste face à l'allergie aux antibiotiques</b> .....	36
4.1 Rôle du médecin généraliste .....	36
4.2 Formation du médecin généraliste en médecine allergologique.....	38
4.3 Déterminants et freins au bilan allergologique dans le cadre d'une suspicion d'allergie à un antibiotique.....	39
4.4 Attitude après réalisation des tests.....	40
<b>5. Problématiques</b> .....	40
<b>II. PATIENTS, MATERIEL ET METHODES</b> .....	41
<b>1. Schéma d'étude et objectifs</b> .....	41
<b>2. Réglementations et autorisations</b> .....	41
<b>3. Critères d'éligibilité</b> .....	42
<b>4. Modalités de recrutement</b> .....	43
<b>5. Critères d'évaluation</b> .....	45
<b>6. Recueil de données</b> .....	45
<b>7. Justification du nombre de sujets</b> .....	46
<b>8. Méthodes statistiques</b> .....	46
<b>III. RESULTATS</b> .....	48
<b>1. Description de la population de l'étude</b> .....	48
1.1 Caractéristiques démographiques de la population de l'échantillon (n= 341).....	49
1.2 Antécédents de la population de l'échantillon (n=341).....	50

<b>2. Détermination du champ d'analyse de l'étude et résultats globaux</b> .....	52
2.1 Évolution du nombre de tests entre 2010 et 2019.....	52
2.2 Motif de réalisation des tests allergologiques .....	53
2.3 Description globale des bilans allergologiques .....	53
2.4 Résultats des tests .....	59
2.5 Prévalence de l'allergie vraie aux antibiotiques.....	60
<b>3. Description et comparaison des groupes allergiques et non allergiques à un antibiotique</b> ...	63
3.1 Description du groupe allergique à un antibiotique .....	63
3.2 Description du groupe non allergique n=329.....	68
3.3 Analyse comparative des deux groupes.....	72
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	80
<b>1. Résultats principaux</b> .....	81
1.1 Caractéristiques liées à l'enfant .....	81
1.2 Réaction clinique faisant suspecter l'allergie .....	81
1.3 Le bilan allergologique .....	83
<b>2. Comparaison avec la littérature</b> .....	84
2.1 Prévalence de l'allergie vraie.....	84
2.2 Diagnostic de l'allergie à un antibiotique .....	85
2.3 Recherche de facteurs prédictifs d'allergie dans la littérature.....	86
<b>3. Forces et limites</b> .....	88
3.1 Population de l'étude.....	88
3.2 Réalisation de l'étude .....	88
3.3 Résultats .....	89
<b>4. Perspectives pour la pratique du médecin généraliste</b> .....	90
4.1 Bon usage des antibiotiques.....	90
4.2 Limiter les freins au bilan allergologique .....	90
4.3 Améliorer le lien entre les médecins généralistes et les allergologues.....	91
4.4 Rôle du patient .....	92
<b>V. CONCLUSION</b> .....	93
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	94
<b>VII. ANNEXES</b> .....	98
<i>Annexe 1 : Fiche de liaison pédiatrique Médecin de Ville – Dr Montagut</i> .....	98
<i>Annexe 2 : Fiche de protocole des tests allergologiques médicamenteux</i> .....	100
<i>Annexe 3 : Fiche de suivi au domicile à compléter par les parents</i> .....	101
<i>Annexe 4 : Lettre de non-opposition à la participation à l'étude</i> .....	102
<b>VII. SERMENT</b> .....	106



## LISTE DES ABREVIATIONS

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**APL** : Protéine de lait de vache

**BESPIM** : Laboratoire de Biostatistique, Épidémiologie clinique, Santé Publique Innovation et Méthodologie

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**DRESS** : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

**EAACI** : Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique

**ENDA** : European Network of Drug Allergy

**ERV** : Entérocoque résistant à la Vancomycine

**HAS** : Haute autorité de santé

**HDJ** : Hôpital de jour

**HSM** : Hypersensibilité médicamenteuse

**IDR** : Intradermoréaction

**IgE** : Immunoglobuline E

**ICON** : Consensus international sur l'allergie médicamenteuse

**INSERM** : Institut national de la santé et de la recherche médicale

**NET** : Nécrolyse épidermique toxique

**NPAI** : N'habite pas à l'adresse indiquée

**OMA** : Organisation mondiale de l'allergologie

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie

**PEAG** : Pustulose exanthématique aiguë généralisée.

**PLV** : Protéines de lait de vache

**SARM** : Staphylocoque doré résistant à la méthicilline

**SGB** : Streptocoque du groupe B

**SJS** : Syndrome de Stevens-Johnson

**TP** : Test de provocation

## I. INTRODUCTION

L'allergie à un médicament est un problème de santé fréquemment rencontré par les médecins. Il est estimé que 10 % des parents rapportent une allergie médicamenteuse chez leur enfant (1). Les médicaments les plus souvent incriminés sont les antibiotiques, avec en première ligne la pénicilline qui est l'antibiotique le plus prescrit en France (2).

Cette tendance se retrouve à l'âge adulte et selon les études, l'allergie à un antibiotique peut être déclarée chez 10 à 20% des patients, tout âge confondu (3,4).

Les travaux sur le sujet indiquent que les allergies aux antibiotiques sont pourtant rares et que seulement 10 à 20% des patients de tout âge se déclarant allergiques le sont réellement (3,5).

Une réaction allergique peut être grave et le risque de survenu d'un choc anaphylactique est à la fois source d'angoisse pour le médecin et pour le patient.

Pour autant, les conséquences d'un sur-diagnostic allergique ne sont pas anodines et peuvent être multiples, non seulement pour le patient lui-même mais également d'un point de vue de santé publique en raison du risque d'émergence de bactéries multi résistantes.

Le rôle du médecin généraliste, par sa position de médecin référent et de médecin de première ligne, est de pouvoir distinguer les allergies réelles et les fausses allergies correspondant en réalité à un autre type d'effet indésirable lié au médicament.

Cette tâche est difficile lorsqu'on sait que les réactions allergiques peuvent se manifester de façon très diverse et que le patient allègue souvent une réaction ancienne, non explorée, dont l'anamnèse est incomplète voire erronée.

La suspicion d'allergie à un antibiotique est le plus souvent établie dans l'enfance, période de la vie où les infections virales et bactériennes se succèdent sur maturation du système immunitaire. Le diagnostic clinique en devient plus ardu car les éruptions cutanées des allergies sont non pathognomoniques et se confondent aisément avec les éruptions virales infantiles (6,7).

A ce jour, le diagnostic d'allergie à un antibiotique repose sur un interrogatoire minutieux complété le plus souvent par des tests allergologiques spécifiques.

Néanmoins, il a été observé une tendance à l'abstention d'examen complémentaires lors d'une suspicion d'allergie à un antibiotique (8).

Les raisons poussant un médecin généraliste à adresser ou non un enfant suspect d'allergie à un antibiotique chez un allergologue se révèlent très variées, essentiellement dépendantes de l'expérience et de la formation personnelle du praticien. Cette constatation découle de l'étude du Dr Mélanie Kinné pour sa thèse d'exercice en 2016, réalisée auprès de médecins généralistes de la région nîmoise (9).

Par l'étude que nous proposons, nous avons voulu vérifier la faible prévalence de l'allergie vraie à un antibiotique parmi les enfants suspectés d'allergie à un antibiotique qui ont été testés dans l'unité d'allergologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nîmes entre 2010 et 2019.

L'objectif secondaire est de comparer les caractéristiques des enfants allergiques et des enfants non allergiques.

# 1. L'allergie : Définition, mécanisme et diagnostic

## 1.1 Définitions

On appelle *effet indésirable* toute réaction nocive, attendue ou non, liée à l'utilisation d'un médicament dans les conditions conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse).

La classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) distingue les effets indésirables de type A, correspondant aux effets secondaires médicamenteux attendus et dose dépendante ; et les effets indésirables de type B, non voulus et non dose dépendante.

Cette deuxième catégorie comprend les hypersensibilités médicamenteuses (HSM), représentant 15% de l'ensemble des effets indésirables induits par les médicaments (10).

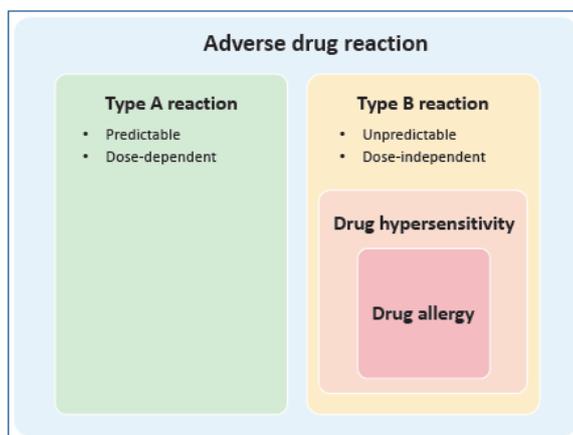


Fig. 1. Adverse drug reaction, drug hypersensitivity, and drug allergy.

Figure 1 : Classification OMS des effets indésirables médicamenteux

Les hypersensibilités médicamenteuses peuvent être divisées en deux catégories :

- Les HSM de type allergique : elles sont médiées par un mécanisme immunologique démontré. Ce sont les **allergies médicamenteuses**.
- Les HSM non allergiques : elles regroupent les réactions indésirables liées à un médicament ressemblant à une réaction allergique mais de mécanisme non immunologique.

En 2001, Johansson et al proposent la classification suivante :

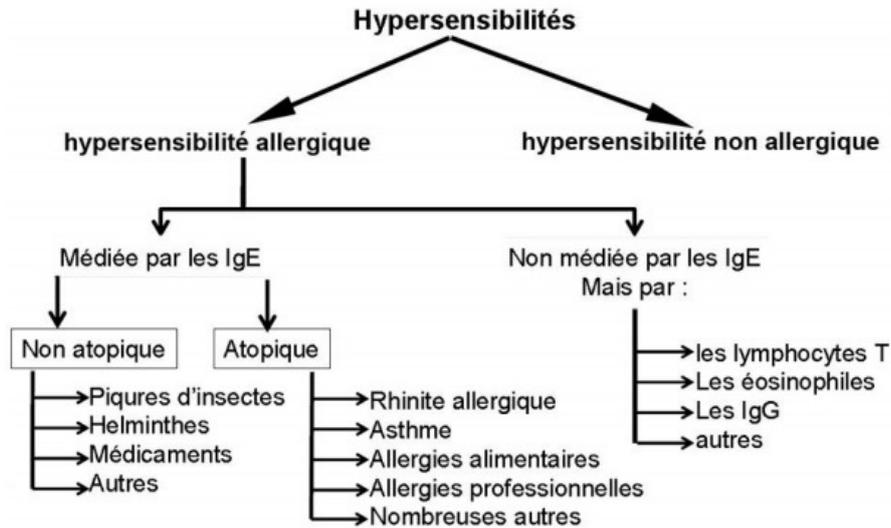


Fig. 2 : Classification « actuelle » de l’hypersensibilité selon Johanson et al. EAACI 2001. Source : Collège des enseignants de pneumologie (11,12).

L’atopie est une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps de type IgE (immunoglobuline E) en réponse à des faibles doses d’antigène, le plus souvent des protéines, et à développer des symptômes typiques d’asthme, rhinite, conjonctivite ou eczéma.

Le qualificatif atopique devrait être utilisé quand une réaction IgE médiée est démontrée (12).

Un allergène est un antigène capable d’induire des réactions d’hypersensibilité à mécanisme immunologique.

Les HSM toutes confondues touchent 7% de la population en moyenne. Seules 10% d’entre elles sont allergiques (7).

La confusion entre les HSM non immunologiques et les HSM allergiques est fréquente. Lorsqu’une réaction au médicament est suspectée, il est préférable de parler d’une hypersensibilité tant que la preuve d’un mécanisme immunologique n’a pas été démontré (10).

Cette précision a son importance car il n’est pas rare que des patients soient étiquetés « allergiques » à un médicament sans investigation supplémentaire. Le risque est l’éviction à vie, peut-être à tort, de ce traitement.

Du point de vue du patient, la distinction entre les différents types d'effets indésirables est compliquée. L'amalgame est majoré par le langage courant faisant de l'allergie un synonyme de gêne et de désagrément.

En prenant en compte ces considérations, le seul recueil des antécédents du patient peut être erroné par l'inexactitude des termes employés et entraîner une prise en charge inadaptée.

Pour mieux comprendre la confusion liée au simple mot *allergie*, il m'a semblé intéressant de revenir sur ses origines et son évolution au cours du dernier siècle.

## 1.2 Histoire de l'allergie

L'allergie est donc une réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques (12,13).

Cette définition a été proposée en 2001 par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) et mise à jour en 2004 par l'Organisation mondiale de l'allergologie (OMA). L'explication d'une définition si récente est que le terme *allergie* a mis presque 100 ans à se définir clairement, opposant à plusieurs reprises les communautés scientifiques.

Le mot *allergie* est apparu pour la première fois en 1906, créé par le médecin autrichien Clemens Von Pirquet (1874-1929) (14). Issu de l'allemand « allergie », il est l'association du grec « *allos* » = autre et « *ergon* » = réaction.

Le Dr Von Pirquet décrit l'allergie comme une modification de la réactivité du système immunitaire face à une substance étrangère, laquelle prendra plus tard la dénomination d'allergène. Soit le changement est protecteur et n'induit pas de symptôme en réponse à cette substance ; soit le changement est nocif et induit l'apparition de symptômes et des signes de maladies lors d'un second contact (15).

Ce nouveau terme a été accueilli timidement par la communauté scientifique. Il était sujet de controverse car le Dr Von Pirquet proposait ici une toute nouvelle action du système immunitaire :

celle d'être potentiellement nocive pour l'organisme. Jusqu'alors les scientifiques s'étaient accordés sur l'action uniquement protectrice du système immunitaire.

La mauvaise compréhension du terme allergie n'a pas empêché son entrée dans le langage scientifique. Il a été conservé mais rapidement mal utilisé en décrivant dès 1912, tout phénomène indésirable du système immunitaire.

Cette définition s'était même étendue au langage populaire. Dans les années 1930, le mot allergie était un nouveau terme à la mode qui désignait une antipathie, un rejet ou un inconfort envers quelque chose ou quelqu'un.

En 1926, Arthur Coca et Robert Cooke, célèbres pour la création du 1<sup>er</sup> département d'immuno-allergologie (1919) et leur description de l'atopie, ont décidé d'utiliser le terme *hypersensibilité* et ont abandonné celui d'*allergie* qui était devenu si imprécis qu'il regroupait parfois des données contradictoires.

Cependant le mot *allergie* avait déjà gagné le vocabulaire scientifique et au lieu de disparaître il devint synonyme d'hypersensibilité.

A la moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, malgré les nombreux articles scientifiques anglais utilisant le terme « allergie », aucun d'entre eux ne l'utilisait selon sa définition originale (15).

La définition du Dr Von Pirquet reprend sa place en 1963, par les travaux de Gell et Coombs et leur classification des réactions allergiques. Au lieu d'employer le terme hypersensibilité ils préfèrent parler de « réaction allergique provoquant des lésions tissulaires ». Ils divisent ces réactions en 4 types, toutes médiées par le système immunitaire.

Cette classification est toujours utilisée et ces réactions dites allergiques correspondent, selon la dernière nomenclature, à des réactions d'hypersensibilités à mécanisme immunologique.

Malgré cette réhabilitation, à la fin du XX<sup>ème</sup>, l'allergie conservait une définition imprécise dans le milieu médical. En dehors du domaine de l'immunologie clinique, elle décrivait encore toutes réactions inattendues non immunologiques y compris les effets secondaires aux médicaments, les réactions psychologiques imputables à des facteurs environnementaux (« allergie à l'électricité »), des troubles du comportement et autres.

La révision de la nomenclature de 2001 était ainsi nécessaire pour clarifier le sens du terme médical « allergie » afin d'assurer une cohérence d'utilisation au sein de la communauté scientifique.

Dans le langage populaire, l'allergie conserve encore actuellement sa référence à une sensation nocive comme en témoigne la définition du Petit Larousse « allergie : aversion, hostilité instinctive envers quelque chose ou quelqu'un » (16).

Le constat que j'ai pu faire en médecine générale est que de nombreux patients qui ont ressenti un inconfort suite à la prise d'un médicament se qualifient comme allergique à ce médicament.

### 1.3 Classification des hypersensibilités médicamenteuses

#### ❖ Classification physiopathologique de Gell et Coombs des HSM allergiques

L'hypersensibilité allergique peut être divisée en 4 types (tableau 1) :

➤ L'hypersensibilité de type I : c'est le type le plus fréquent, mettant en jeu les immunoglobulines (Ig) de type E. Une des principales caractéristiques de l'hypersensibilité de type I est sa rapidité d'apparition, dite immédiate, en moins d'une heure après la prise médicamenteuse.

La réaction allergique se déroule en deux étapes : la première est une phase de sensibilisation au cours de laquelle l'organisme produit des anticorps de type IgE lors de sa rencontre avec l'allergène. Cette étape est muette cliniquement. La deuxième étape correspond à la réaction allergique à proprement parler : lors d'un second contact avec l'allergène, celui-ci réagit avec les IgE fixés à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles et provoque leur dégranulation avec libération dans la circulation sanguine de médiateurs de l'inflammation.

Les manifestations cliniques sont variées, de gravité non prévisible selon l'individu allant du choc anaphylactique à l'urticaire.

➤ L'hypersensibilité de type II, dite cytotoxique : cette réaction est médiée par des IgG ou des IgM. Leur délai d'apparition est dit intermédiaire. L'anticorps circulant, une IgG ou une IgM, reconnaît un allergène, par exemple la pénicilline, fixé à la surface cellulaire, provoquant une lyse

de cette cellule. Les manifestations cliniques les plus fréquentes dans le cas des antibiotiques sont les cytopénies.

➤ L'hypersensibilité de type III : cette réaction correspond à la formation de complexes immuns par liaison d'antigène circulant et d'anticorps de type IgG responsable de lésions tissulaires. Les principales manifestations sont la maladie sérique, la vascularite et l'urticaire des vascularites pouvant être induit par la pénicilline. Elles sont rares et de délai intermédiaire.

➤ L'hypersensibilité de type IV, dite cellulaire : elle est médiée par les cellules T activées (lymphocytes T CD4 et CD8) et correspond à l'hypersensibilité dite retardée survenant au moins 24h après le second contact avec l'allergène. Les manifestations cliniques sont cutanées, de gravité diverse.

L'allergie aux antibiotiques est possible par chacun de ces mécanismes et explique l'hétérogénéité clinique des réactions d'hypersensibilités médicamenteuses. Les plus fréquents sont néanmoins le type I et le type IV.

Tableau 1 : Signes cliniques typiques en fonction du mécanisme immunologique de la réaction allergique.

	Type I	Type II	Type III	Type IV
Mécanisme immunologique	IgE	IgG par liaison à des Ag cellulaires, ou IgM	IgG par liaison à des Ag solubles (complexes immuns)	Cellules T activées
Sémiologie	Choc anaphylactique, Œdème de Quincke, Bronchospasme, Urticaire Trouble digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs), Conjonctivite, Rhinite	Cytopénie, anémie hémolytique	Maladie sérique, Urticaire, Vasculite, Glomérulonéphrites	Eczéma de contact, Urticaire retardée, Exanthème maculo-papuleux (EMP), Érythème pigmenté fixe, DRESS*, SJS**/NET***, PEAG****
Chronologie	HSM immédiate	Intermédiaire		HSM Retardé

\*DRESS : hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophiles et manifestations systémiques ; \*\*SJS : syndrome de Stevens-Johnson ; \*\*\*NET : nécrolyse épidermique toxique ; \*\*\*\*PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée.

#### ❖ Classification chronologique des HSM

En pratique, le délai d'apparition des symptômes allergiques en fonction du mécanisme physiopathologique mis en jeu n'est pas aussi précis. Une autre classification a été proposée par le Consensus International sur l'allergie médicamenteuse (ICON) pour prendre en compte ces subtilités cliniques (10).

Les HSM peuvent être divisées en deux groupes :

- Les HSM immédiates : elles surviennent dans l'heure et jusqu'à six heures après la prise médicamenteuse. Elles sont médiées par les Immunoglobulines de type E (IgE). On peut parler d'HSM immédiate si elle intervient dans l'heure et d'HSM immédiate retardée si elle survient entre une et six heures après.

- Les HSM non-immédiates : elles peuvent survenir après une heure suivant l'exposition au médicament jusqu'à plusieurs jours après. Le mécanisme est cellulaire, par les lymphocytes T, et se rapportent donc à l'hypersensibilité de type IV de Gell et Coombs. On parle d'HSM non immédiates accélérées si elle survient entre huit et vingt-quatre heures et d'HSM non-immédiate ou HSM retardée après 24h.

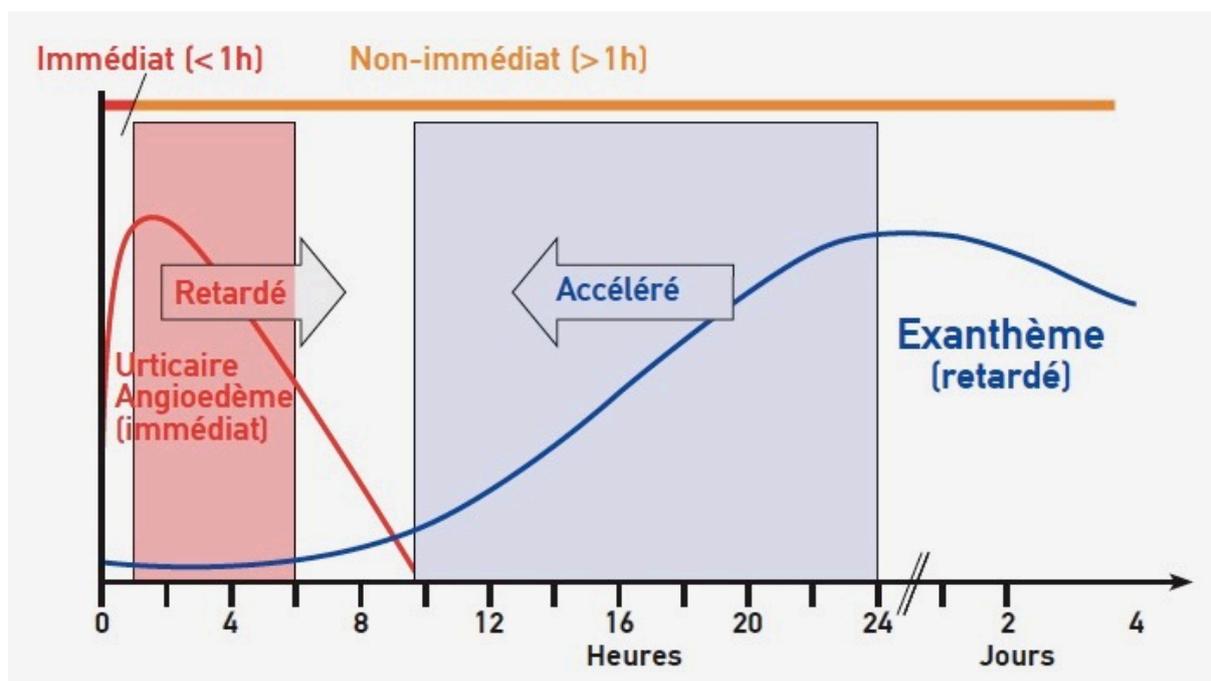


Figure 3 : Chronologie des HSM. Source ICON 2014 (10)

Le mode d'administration du médicament (parentéral ou oral) ou l'association à d'autres substances (AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) par exemple) peuvent expliquer ces variations et sont à prendre en compte dans le diagnostic.

#### ❖ Cas particulier des allergies croisées

La crainte d'une réaction croisée entre les antibiotiques d'une même famille entraîne souvent une éviction large des traitements antibactériens, encore plus pénalisante pour le patient si la suspicion d'allergie initiale n'est pas fondée (17).

Les réactions croisées entre pénicilline et céphalosporines sont dues à des similitudes structurales entre leur noyau bêta lactame ou leurs chaînes latérales. Chez un patient allergique à la pénicilline,

le risque d'allergie croisée est estimé à 10% avec les céphalosporines de première génération, à 2 % avec celles de 2e génération et à moins de 1% avec celles de 3e génération. Peu de cas de sensibilité croisée entre pénicillines et carbapénèmes et entre pénicillines et monobactames ont été signalés (18).

Ces chiffres seraient même surestimés d'après la revue de littérature de James D. Campagna et al (17).

#### 1.4 Le bilan allergologique

##### 1.4.1 Diagnostic des allergies médicamenteuses et application au sein de l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes

Le bilan allergologique comprend deux grandes étapes :

- Un interrogatoire minutieux
- La réalisation de tests allergologiques dans le cadre d'une hospitalisation de jour (HDJ) : tests cutanés et test de provocation (TP).

##### a) L'interrogatoire

Il permet de recueillir des informations sur :

- La réaction clinique suspecte : l'antibiotique incriminé, le mode d'administration, le délai d'apparition suivant la prise médicamenteuse, les symptômes et leur évolution.
- Le patient : prise antérieure de cet antibiotique, antécédents personnels notamment allergiques et cutanés pouvant être exacerbés par certains médicaments, autre prise médicamenteuse en cours.

Il est guidé par le questionnaire de l'ENDA (European Network of Drug Allergy) (19).

Ces données sont recueillies par le Dr Montagut, Praticien Attaché à l'unité d'allergologie pédiatrique au CHU de Nîmes, lors d'une première consultation ou par le médecin adresseur via une fiche de liaison (Annexe 1) qu'il peut remplir lui-même et adresser au service. Dans ce cas, l'enfant est directement convoqué en hôpital de jour pour la réalisation des tests allergologiques.

## b) Les tests cutanés

Ils sont réalisés en premier, à l'arrivée de l'enfant en HDJ.

On distingue :

- Les Prick-tests et les intradermoréactions (IDR) à lecture immédiate qui permettent de diagnostiquer des HSM de type immédiat, véhiculée par les IgE (HS de type I). Leur réalisation simple, peu coûteuse, présente un faible risque de réactions secondaires (20) ;
- Les Patch-tests et les IDR à lecture retardée permettant le diagnostic des HSM non-immédiates, médiées par les cellules T activées (hypersensibilité de type IV). Ceux-ci ne seront pas abordés dans cette étude car ils ne sont pas réalisés dans le cadre des suspicions d'allergie aux antibiotiques de ce service.

### ↳ Réalisation des prick-tests :

Le prick-test consiste à piquer l'épiderme, à l'aide d'une lancette ou d'une aiguille millimétrique, à travers une goutte du médicament déposée sur la face antérieure de l'avant-bras. Au bout de vingt minutes, on mesure le diamètre de la papule et de l'érythème. Les résultats sont comparés à un témoin dit positif, réalisé avec du chlorhydrate d'histamine, et à un témoin négatif, fait avec du sérum physiologique.

Ils peuvent être réalisés avec toutes les formes du médicament.

Lorsqu'une allergie à une bêta-lactamine est suspectée, il est systématiquement réalisé un prick-test à l'amoxicilline.

### ↳ Réalisation de l'IDR à lecture immédiate

L'IDR consiste en l'injection dans le derme d'un volume de 0,02 ml de solution contenant l'allergène en réalisant une papule en « peau d'orange ». La taille de la papule est mesurée à vingt minutes et comparée à des témoins.

L'IDR n'est pas réalisé pour tous les antibiotiques. Il n'est, par exemple, pas disponible pour les macrolides (Azithromycine, clarithromycine, josamycine).

Les tests cutanés ont une bonne spécificité (97-99%) et valeur prédictive négative (97-99%) pour les pénicillines (6). 85 à 95% des HSM immédiates aux bêta-lactamines sont diagnostiquées par les

tests cutanés (21,22). La sensibilité diminue pour les céphalosporines (30,7 à 72%) et plus encore pour les autres antibiotiques (6).

Tout test cutané négatif est suivi d'un test de réintroduction.

Les tests cutanés à lecture immédiate ne permettent d'identifier que les HSM immédiates et leur sensibilité et valeurs prédictives ne sont pas suffisantes pour les antibiotiques autres que les bêta-lactamines (23).

#### c) Les tests biologiques

Le dosage des IgE spécifiques n'est pas réalisé dans le cadre des allergies médicamenteuses. Il existe pour les pénicillines mais les études correspondantes soulignent un manque de sensibilité. Il n'est actuellement pas recommandé dans le bilan de première intention des allergies médicamenteuses (24).

#### d) Le test de provocation

Il est réalisé si les tests cutanés sont négatifs. Il complète la recherche d'une HSM immédiate et permet de rechercher une HSM retardée, non explorée par les tests cutanés précédemment décrits.

Le TP est l'examen de référence pour le diagnostic des réactions d'HSM aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines.

Un TP peut également être réalisé pour la recherche d'une alternative thérapeutique ou la recherche d'une réactivité croisée, notamment entre pénicilline et céphalosporines (25).

La voie orale est la voie d'administration privilégiée pour la réalisation du TP (10).

Une dose de médicament progressivement croissante est donnée toutes les quinze minutes jusqu'à atteindre la dose thérapeutique. La dose initiale est déterminée selon l'histoire clinique du patient, la molécule testée et la suspicion d'une réaction immédiate ou retardée. Elle peut donc être comprise entre 1/10000<sup>ème</sup> ou 1/100<sup>ème</sup> de la dose thérapeutique (26). La survenue d'une réaction pendant le test implique son arrêt.

La fiche de surveillance utilisée à l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes est présentée en Annexe 2.

Même s'il est rare, le risque de survenue d'une réaction anaphylactique sévère existe. Entre chaque dose palier, une surveillance des paramètres cardio respiratoire (fréquence cardiaque, tension artérielle, saturation pulsée en oxygène ou débit de pointe) en plus d'une surveillance cutanée est réalisée. L'enfant est ensuite surveillé pendant deux heures après la dernière prise.

L'existence de ce risque justifie la réalisation des TP en HDJ, au sein d'une unité pouvant prendre en charge rapidement une réaction sévère avec proximité d'un centre de soins intensifs (27).

Selon l'histoire clinique, le test peut être poursuivi par une prise retardée au domicile le ou les jours suivants. Dans l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes, une fiche de surveillance est remise aux parents (Annexe 3) afin de recueillir l'apparition de symptômes retardés en faveur d'une hypersensibilité de type IV. Cette fiche est ensuite renvoyée au Dr Montagut pour conclusion.

Les études réalisées auprès d'enfants et d'adultes retrouvent une bonne valeur prédictive négative du TP pour les bêta-lactamines (94-98%) (10,20).

Un bilan allergologique avec l'ensemble des tests négatifs lève la contre-indication et permet la reprise de l'antibiotique.

Un résultat positif à l'un des trois tests diagnostiques contre-indique l'antibiotique. Dans ce cas de figure, soit on recherche une alternative thérapeutique, soit on réalise une induction de tolérance. L'induction de tolérance peut s'avérer indispensable si l'efficacité thérapeutique ne peut être garantie qu'avec le médicament testé positif.

#### 1.4.2 Délai de réalisation du bilan allergologique

Le bilan allergologique devrait idéalement être effectué entre quatre à six semaines et un an après la réaction allergique.

Une réalisation trop précoce expose à des faux négatifs du fait d'une sensibilisation encore faible chez les vrais allergiques. Paradoxalement, des cas de faux positifs ont aussi été découverts

pendant ou au décours immédiat d'un traitement antibiotique chez les individus pourtant non allergiques (21).

Des tests trop tardifs peuvent quant à eux être source de faux négatifs par perte de mémoire immunitaire, en particulier pour les tests cutanés (hypersensibilité de type I). Mais leur intérêt est conservé car ils permettraient d'éliminer un risque de réaction anaphylactique (28). Certaines équipes proposent de réitérer les tests quelques semaines plus tard, mais cela ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus.

#### 1.4.3 Mesures de précaution et contre-indications du bilan allergologique

La décision de réaliser un bilan d'allergie médicamenteuse nécessite une évaluation systématique de la balance bénéfique risque pour le patient. Le risque de déclencher une réaction sévère n'est pas négligeable, aussi bien avec les tests cutanés qu'avec le test de provocation orale.

La prise d'un antihistaminique ou de corticoïdes doit être stoppée cinq à sept jours minimum avant la réalisation des tests. Les bêtabloquants doivent être suspendus 48 heures avant car ils peuvent diminuer l'efficacité d'une injection d'adrénaline en cas de choc anaphylactique (29).

Le bilan est contre-indiqué (10,30) :

- si la réaction clinique initiale était incontrôlable ou a mis en jeu le pronostic vital du patient : réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère (DRESS, PEAG, SJS, NET )
- en cas d'infection aiguë en cours
- si asthme non contrôlé
- chez la femme enceinte et en présence de comorbidités sévères.

Il n'est pas indiqué si la molécule incriminée n'est pas indispensable à la prise en charge du patient. Il peut être discuté au cas par cas dans certaines réactions cutanées sévères (DRESS, PEAG) pour identifier le traitement médicamenteux responsable, mais ne comprend dans ces situations que les tests cutanés (31).

## 2. Particularités chez l'enfant

### 2.1 Données épidémiologiques

Les données concernant la population pédiatrique sont proches des études réalisées chez les adultes.

Sept à 15% des enfants sont présumés allergiques à un médicament alors que seuls 10 à 15% d'entre eux le sont réellement (32).

Les bêta-lactamines sont incriminées dans près d'un cas sur deux des suspicions d'effets indésirables du médicament. Les HSM aux bêta-lactamines sont estimées entre 1 et 10%.

Les macrolides sont la seconde classe d'antibiotique souvent rapportée dans les HSM de l'enfant. La prévalence de l'allergie vraie aux macrolides est faible, entre 0,07 et 7%.

Les autres classes d'antibiotiques sont rarement impliquées car leur prescription est moindre en pédiatrie (1,32).

### 2.2 Présentation clinique de la suspicion d'allergie à un antibiotique

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les exanthèmes maculo-papuleux et l'urticaire/angio-œdème retardé, suivi du prurit et de l'érythème (1,6,32,33).

Les suspicions d'allergie aux macrolides comprennent le plus souvent une réaction cutanée légère à type d'exanthème (34).

### 2.3 Bilan allergologique

Le bilan est le même que chez l'adulte. Ses modalités ont été décrites dans le paragraphe précédent.

Les HSM immédiates sont rares chez l'enfant et sont essentiellement diagnostiquées par les tests cutanés abordés plus haut. La tolérance des tests cutanés chez le jeune enfant est discutée par certaines équipes qui préconisent la réalisation d'un TP d'emblée, si une histoire clinique non sévère est rapportée (1,35).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la recherche d'une HSM retardée au sein de l'unité d'allergologie pédiatrique de Nîmes implique uniquement un TP. Les patch-tests et IDR à lecture retardée, ne sont pas réalisés. Leur intérêt dans le diagnostic des HSM retardée à un antibiotique est par ailleurs contestée de par leur faible sensibilité (36).

### 3. Intérêt d'un diagnostic d'allergie vraie à l'antibiotique

#### 3.1 Importance du bon usage des antibiotiques

##### ❖ Menace de l'antibiorésistance

Lors de la réception de son prix Nobel pour la découverte et ses travaux sur la pénicilline en 1945, le Dr Alexander Fleming mettait déjà en garde ses confrères sur la possibilité de développement de résistance si l'antibiotique était utilisé à trop faible dose (37). L'accent était déjà posé sur le bon usage des antibiotiques. Cependant, des décennies d'utilisation, de surconsommation et de développement de nombreux nouveaux antibiotiques à spectre large ont mené à l'émergence de bactéries multi résistantes. Sans action, l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde.

Le développement de nouveaux antibiotiques pourrait être une solution. Néanmoins, l'apparition rapide de souches résistantes est inéluctable et le rendement peu attractif de ces médicaments désintéressent les sociétés pharmaceutiques (37). C'est donc notre façon d'utiliser les antibactériens qui doit être ajustée.

Depuis les années 2000, la problématique de l'émergence de bactéries multi résistantes modifie les pratiques et impose une surveillance accrue de la consommation des antibiotiques en France.

Entre 2000 et 2005, une baisse importante de la consommation française en antibiotiques (en nombre de doses pour 1000 habitants et par jour) avait pu être observée, faisant notamment suite à la célèbre campagne nationale « les antibiotiques, c'est pas automatique » de 2002. Depuis, la consommation globale s'est stabilisée et la prescription d'antibiotiques dits critiques est en baisse (38–40).

Malgré ces données encourageantes, la France demeure l'un des pays d'Europe les plus gros consommateurs d'antibiotiques (au 4<sup>ème</sup> rang en 2015).

### ❖ Sensibiliser les professionnels de santé au bon usage des antibiotiques

Pour maintenir ces efforts, il est important de sensibiliser les professionnels de santé à ce problème de santé publique. Les médecins de ville, dont les médecins généralistes, sont les principales cibles car ils sont les premiers prescripteurs d'antibiotiques. En 2018, ils dispensaient 93% des antibiotiques utilisés en santé humaine (39).

La Haute Autorité de Santé (HAS) publie en 2014 une fiche memo (41), disponible sur son site internet, pour aider les professionnels de santé à une meilleure utilisation des antibiotiques. Il est ainsi souligné 4 points importants :

- Chaque utilisation d'antibiotique peut avoir des effets indésirables pour le patient, également appelés hypersensibilités médicamenteuses, pouvant être de mécanisme allergique ou non allergique.
- La prise d'un antibiotique implique toujours un impact écologique sur le microbiote (flore microbienne commensale du tube digestif, des voies respiratoires, de la muqueuse vaginale et de la peau) : la conséquence principale étant la sélection de bactéries multi résistantes.
- Les allergies vraies aux antibiotiques sont rares et peu documentées.
- Il est recommandé de choisir un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible. Notamment, quand les pénicillines sont indiquées, on favorisera l'utilisation de l'amoxicilline plutôt que l'association amoxicilline-acide clavulanique et il est souligné que la prescription des céphalosporines et des fluoroquinolones ne doit pas être banalisée.

Chaque prescription d'antibiotique doit prendre en compte ces éléments afin de choisir la molécule la plus adaptée à la situation et au patient. Documenter une suspicion d'allergie à un antibiotique est l'une des étapes essentielles au bon usage des antibiotiques afin d'éviter un diagnostic à tort dont les conséquences peuvent être lourdes pour la santé humaine.

### 3.2 Les risques d'un sur-diagnostic de l'allergie à un antibiotique

Le risque potentiellement grave et mortel d'une réaction allergique nécessite une éviction à vie du médicament incriminé. Cette ligne de conduite a son intérêt si l'allergie est avérée. Nous disposons d'un panel de traitements alternatifs permettant d'assurer la prise en charge des

patients allergiques. Cependant, la qualité thérapeutique et écologique du traitement de seconde ligne n'est pas toujours assurée, en particulier lors d'une allergie à la pénicilline.

Le sur-diagnostic d'allergie à un antibiotique expose les patients non véritablement allergiques à ces mêmes problématiques :

- Avoir une efficacité moindre et représenter une perte de chance pour le patient.

C'est le cas que l'on rencontre chez les femmes enceintes dites allergiques à la pénicilline qui nécessitent une antibioprofylaxie *per partum* du *streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B (SGB). L'antibiothérapie de référence est la pénicilline G ou l'amoxicilline en intraveineuse. En situation d'allergie à la pénicilline, le choix est porté sur un macrolide, la clindamycine ou l'érythromycine. Or la prévalence de la résistance du SGB à ces deux antibiotiques est importante et en augmentation, nécessitant la réalisation préalable d'un antibiogramme et pouvant compliquer la prise en charge si la souche s'avère résistante (42).

En 2015, l'étude de Meghan N. Jeffres et al retrouvait un taux d'échec clinique plus élevé chez les patients traités par un antibiotique autre qu'une bêta-lactamine dans le cadre d'une infection à une bactérie à gram négatif (43).

L'antibioprofylaxie per opératoire emploie souvent des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. Utiliser une alternative peut s'avérer moins efficace, prolonger l'opération et augmenter le risque d'infection du site opératoire. L'étude réalisée au sein du Massachusetts General Hospital publiée en 2017 a estimé que les patients s'étant déclarés allergiques à la pénicilline présentaient un risque de 50% de développer une infection du site chirurgical, entièrement imputable à l'utilisation d'une antibioprofylaxie de moindre efficacité (44).

- Exposer le patient à des effets secondaires plus importants

L'exemple que nous pouvons donner est celui de la pristinaamycine, prescrite notamment si allergie à l'Amoxicilline lors d'une pneumopathie aiguë communautaire. Des effets secondaires digestifs (douleurs abdominales, diarrhées) sont souvent rapportés et peuvent favoriser une non-observance du traitement.

- Utiliser un antibiotique à spectre plus large avec le risque de développement de résistance

Comme le préconise l'HAS, l'antibiotique prescrit doit toujours être celui avec le spectre le plus étroit possible. Dans le cadre d'une allergie à la pénicilline, le choix se porte vers des antibiotiques jugés critiques par l'OMS (40,45). En médecine de ville, les plus utilisés sont classés en catégorie 1, c'est-à-dire particulièrement générateurs de résistances bactériennes : céphalosporines, macrolides, fluoroquinolones. Leur utilisation se doit d'être raisonnée, et non banalisée, comme nous avons pu l'évoquer précédemment.

La crainte d'une allergie croisée entre antibiotiques d'une même famille peut également pousser le médecin à prescrire un traitement ayant un risque de pression de sélection plus important. Devant une allergie à la pénicilline, les céphalosporines sont souvent écartées aussi. Un test de provocation avec une céphalosporine permet, lors d'une allergie prouvée à la pénicilline, d'éliminer ce doute.

Une infection sexuellement transmissible très répandue en France et dans le monde est la gonorrhée, provoquée par *Neisseria gonorrhoeae*, responsable notamment d'urétrites, cervicites, salpingites. L'actuel traitement de 1<sup>er</sup> choix est une injection unique intramusculaire de 500mg de ceftriaxone, une céphalosporine à large spectre de 3<sup>ème</sup> génération. L'emploi de cet antibiotique catégorisé comme critique par l'OMS représente un risque de développement croissant de résistance. Ce risque augmente sévèrement dans les situations d'allergie aux bêta-lactamines car les alternatives thérapeutiques, azithromycine et ciprofloxacine, sont concernés par un taux bien plus important de résistance (46).

- Exposer le patient au développement d'infections secondaires difficiles à traiter

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des cas d'infections à entérocoque résistant à la Vancomycine (ERV), *clostridium difficile* et staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM), chez des patients étiquetés allergiques à la pénicilline et donc plus susceptibles d'être soignés avec des antibiotiques pourvoyeurs de résistance (47–50).

➤ Être plus coûteux

Les traitements alternatifs sont souvent plus chers. Au long terme, ces patients peuvent nécessiter des hospitalisations plus longues en raison des difficultés thérapeutiques et des infections plus sévères qu'ils peuvent contracter (47,49,50).

L'ensemble de ces problématiques justifie la recherche d'une allergie vraie à l'antibiotique par un bilan allergologique dès la suspicion, souvent faite dans l'enfance.

#### 4. Attitude du Médecin Généraliste face à l'allergie aux antibiotiques

La rencontre fréquente de pathologies infectieuses en médecine de ville fait du médecin généraliste l'un des principaux prescripteurs d'antibiotiques, l'exposant d'avantage au risque allergique pour ces médicaments.

##### 4.1 Rôle du médecin généraliste

La spécialité médicale médecine générale se caractérise par ses champs d'actions diverses centrés sur le patient. User de ses connaissances scientifiques avec le comportement adapté dans une situation donnée est la base du métier de médecin généraliste.

Le collège national des généralistes enseignants (CNGE) a élaboré en 2009 un ensemble de compétences devant être acquises lors du troisième cycle des études médicales du futur médecin généraliste. Ces compétences sont réparties en 6 groupes recouvrant l'ensemble des missions du médecin généraliste (51) :

- Premier recours, incertitude, urgences : C'est la capacité à prendre en charge un problème de santé quel que soit les caractéristiques du patient, en situation aiguë, chronique et/ou d'incertitude tout en organisant une accessibilité aux soins optimale.
- Approche globale, prise en compte de la complexité : c'est savoir mettre en œuvre une démarche décisionnelle centrée sur le patient selon un modèle global de santé quel que soit le type de recours aux soins.

- Éducation, prévention, dépistage, santé individuelle et communautaire : c'est être capable d'appliquer ses connaissances dans les domaines de l'éducation thérapeutique, la prévention et le dépistage en s'adaptant au cheminement propre du patient et le guider vers une démarche autonome.
- Continuité, suivi, coordination des soins autour du patient permettent d'assurer la continuité des soins et la coordination des problèmes de santé du patient engagé dans une relation de suivi et d'accompagnement.
- Relation, communication, approche centrée patient : c'est la capacité de savoir communiquer de façon appropriée avec le patient, son entourage et de travailler en équipe et/ou en réseau.
- Professionnalisme : c'est assurer l'engagement envers la société et répondre à ses attentes. C'est pouvoir développer une activité professionnelle en privilégiant le bien être des personnes par une pratique éthique et déontologique, améliorer ses compétences par une pratique réflexive dans le cadre de la médecine basée sur des faits probants et assumer la responsabilité des décisions prises avec le patient.

La représentation graphique est dénommée « la marguerite des compétences » (Figure 4).

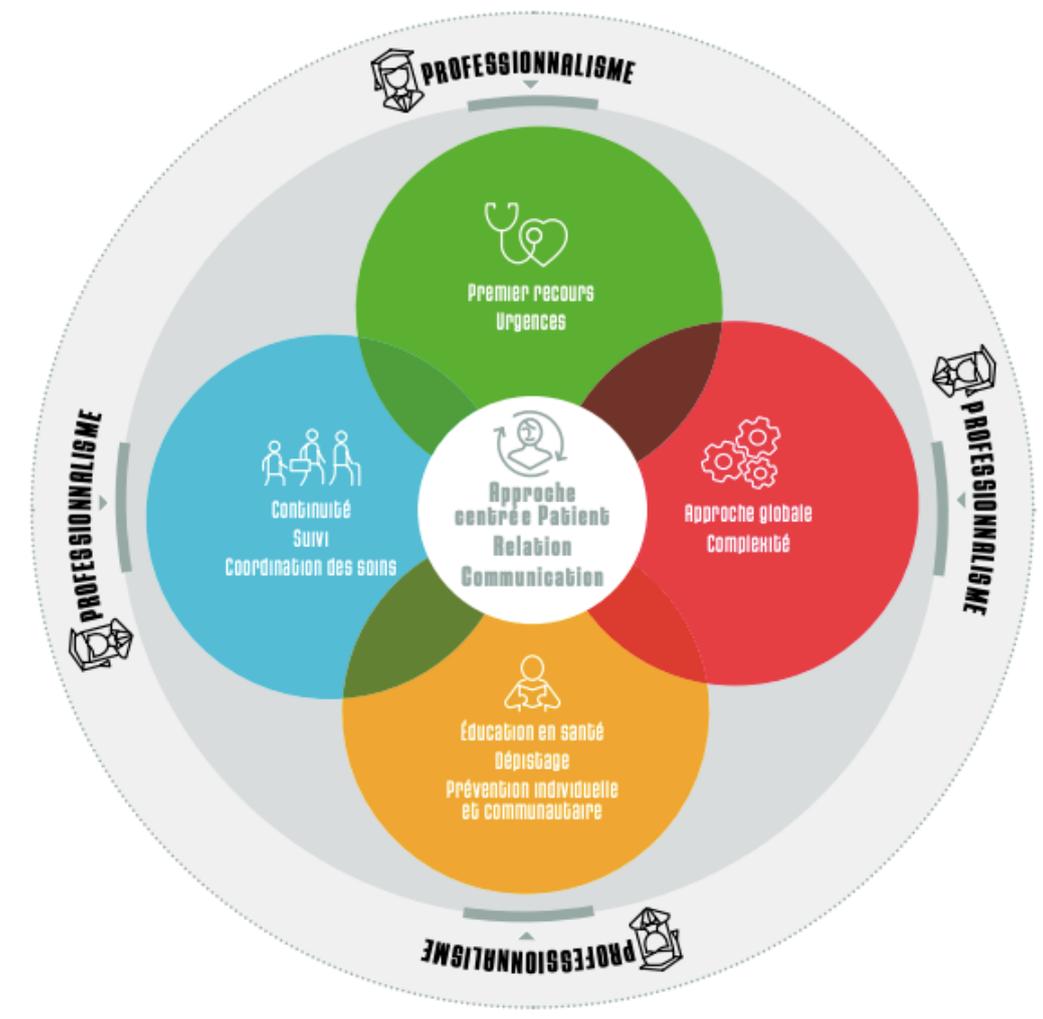


Fig. 4 : Marguerite des compétences du médecin généraliste

#### 4.2 Formation du médecin généraliste en médecine allergologique

Les médecins généralistes signalent souvent un manque de connaissance dans le domaine de l'allergologie (52,53). L'item 182 pour la préparation au concours national classant définit l'allergie et ses mécanismes autour de la pathologie respiratoire. L'allergie médicamenteuse et ses difficultés diagnostiques ne font pas, à l'heure actuelle, partie d'un item spécifique. La formation et les connaissances du médecin en ce domaine dépendent essentiellement de son propre parcours professionnel.

L'allergologie correspond à une formation complémentaire depuis de nombreuses années. Accessible par un diplôme universitaire, une capacité nationale puis un DESC (diplôme d'études

spécialisées complémentaire), l'allergologie est considérée comme une spécialité médicale depuis 2017 avec création d'un DES (diplôme d'études spécialisées).

Une bonne coordination de soins entre médecins généralistes et allergologues est indispensable à la prise en charge adéquate de la pathologie allergique.

#### 4.3 Déterminants et freins au bilan allergologique dans le cadre d'une suspicion d'allergie à un antibiotique

Les observations sur la pratique des médecins généralistes mettent en évidence de nombreuses différences. La prise en charge est rarement standardisée et dépend de la formation du praticien et de sa propre expérience professionnelle (9).

Les raisons motivant un médecin généraliste à adresser son patient vers un allergologue sont diverses. La présentation clinique a bien sûr son importance mais aussi la molécule suspecte et la possibilité d'accès à un traitement alternatif. Les motivations peuvent aussi dépendre des représentations du patient, ou de ses parents quand il s'agit d'un enfant. Certains praticiens orientent systématiquement leur patient vers un allergologue, d'autres réalisent une éviction stricte ou une réintroduction en ville (9).

Globalement, les médecins généralistes font la différence entre allergie vraie et HSM non allergique. Pourtant, beaucoup sont ceux qui excluent d'emblée la molécule sans diagnostic allergique de certitude comme le retrouve une étude auprès de médecins de la région Rhône-Alpes : 81% des médecins généralistes interrogés adoptaient l'éviction automatique de la molécule et seulement la moitié adressait leur patient à l'allergologue (8).

La crainte d'une réaction sévère est souvent la justification. Les autres causes évoquées sont la difficulté d'accès aux tests (par manque d'accessibilité à des centres spécialisés ou des délais de rendez-vous trop longs), le refus du patient et le manque de confiance dans les tests (8).

L'inquiétude des patients ou parents de patients à la réalisation d'un bilan allergologique peut être un frein et entraîner une attitude d'éviction de la molécule sans tests (9).

Le manque de connaissance et de formation en allergologie médicamenteuse pendant les études médicales, souvent évoqué comme un problème pour la pratique par les médecins eux-mêmes, peut expliquer ce manque de confiance (53).

#### 4.4 Attitude après réalisation des tests

La positivité du bilan allergologique conduit à l'éviction à vie de l'antibiotique et ne pose pas de problème pour le médecin traitant (54).

Lorsque le bilan revient négatif, la conduite du médecin n'est pas toujours la reprise du traitement incriminé, soit par manque de confiance dans les tests soit par crainte persistante à la réintroduction de l'antibiotique (54).

### 5. Problématiques

L'allergie aux antibiotiques est rare mais souvent rapportée par les patients.

L'amalgame entre effet indésirable et allergie par le patient est responsable d'un sur-diagnostic de l'allergie aux antibiotiques.

Les recommandations de l'ICON préconisent la réalisation d'un bilan allergologique lorsque les seules données de l'interrogatoire ne peuvent exclure formellement la suspicion d'allergie, en dehors d'une réaction grave.

Les pratiques des médecins généralistes demeurent très variées et s'orientent encore souvent vers une éviction d'emblée sans orientation vers un allergologue.

L'intérêt de cette étude est de vérifier, au sein de l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes, que l'allergie aux antibiotiques est en effet rare et de chercher à définir un profil de l'enfant allergique qui pourrait guider le médecin généraliste dans le diagnostic.

## II. PATIENTS, MATERIEL ET METHODES

### 1. Schéma d'étude et objectifs

L'étude a été réalisée auprès des enfants adressés à l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes pour suspicion d'une allergie à un antibiotique. L'unité est ouverte depuis 2004, supervisée par le Dr Fabienne Montagut.

Il s'agit d'une étude quantitative épidémiologique descriptive (analytique par objectif secondaire), rétrospective et monocentrique.

L'objectif principal de l'étude est de mesurer la proportion d'allergie vraie à un antibiotique parmi les enfants âgés de 0 à 17 ans révolus, adressés en hôpital de jour pédiatrique du CHU de Nîmes pour suspicion d'allergie à un antibiotique de 2010 à 2019.

Les objectifs secondaires sont :

- La description des caractéristiques des enfants et de leur profil clinique parmi deux groupes : les enfants dits allergiques et les enfants dits non allergiques à la suite du bilan allergologique.
- La détermination si possible d'un profil clinique de l'allergie vraie aux antibiotiques en comparant le profil clinique de ces deux groupes.

### 2. Réglementations et autorisations

Ce travail entre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH). Le recueil d'informations s'est fait au sein des données existantes et consultables dans les dossiers médicaux du Dr Montagut.

L'étude a été soumise au comité éthique de l'IRB (interface recherche bioéthique) en mars 2020 puis déclarée à l'Institut National des Données de Santé (INDS) en mars 2020.

Une lettre d'information et de non-opposition a été adressée à chaque patient répondant aux critères d'inclusion de l'étude s'il était désormais majeur et à l'intention du titulaire de l'autorité parentale s'il était toujours mineur (Annexe 4).

La rédaction et l'envoi de chaque courrier s'est déroulé du 07/04/2020 au 22/05/2020.

Un délai de 1 mois a été respecté entre l'envoi de la lettre et le recueil des données.

### 3. Critères d'éligibilité

#### ➤ Critères d'inclusion

- Être âgé de 0 à 17 ans (âge maximal de consultation dans le service pédiatrique)
- Avoir réalisé des tests allergologiques à la recherche d'une allergie à un antibiotique dans le cadre d'une hospitalisation de jour au sein de l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes.
- Avoir réalisé ces tests entre 2010 et 2019.
- Avoir tenu informé le Dr Montagut de l'apparition ou non de signes cliniques dans les jours suivant le test de provocation orale, quand celui-ci a eu lieu, par le biais de renvoi de la fiche de surveillance (Annexe 3) remise à la sortie d'hospitalisation ou par un autre moyen.

#### ➤ Critères de non-inclusion

- Consultation médicale sans réalisation de tests diagnostiques malgré convocation.
- Dossier incomplet : Absence d'information sur l'apparition ou non de signes cliniques au décours du test et des prises retardées au domicile, notamment par non-retour de la fiche d'observation devant être complétée par les parents.

#### ➤ Critères d'exclusion

- Tout patient n'ayant pas reçu la lettre d'information et de non-opposition, constaté par retour de courrier en raison d'un changement d'adresse.
- Tout patient ou représentant parental ayant refusé la participation à l'étude.

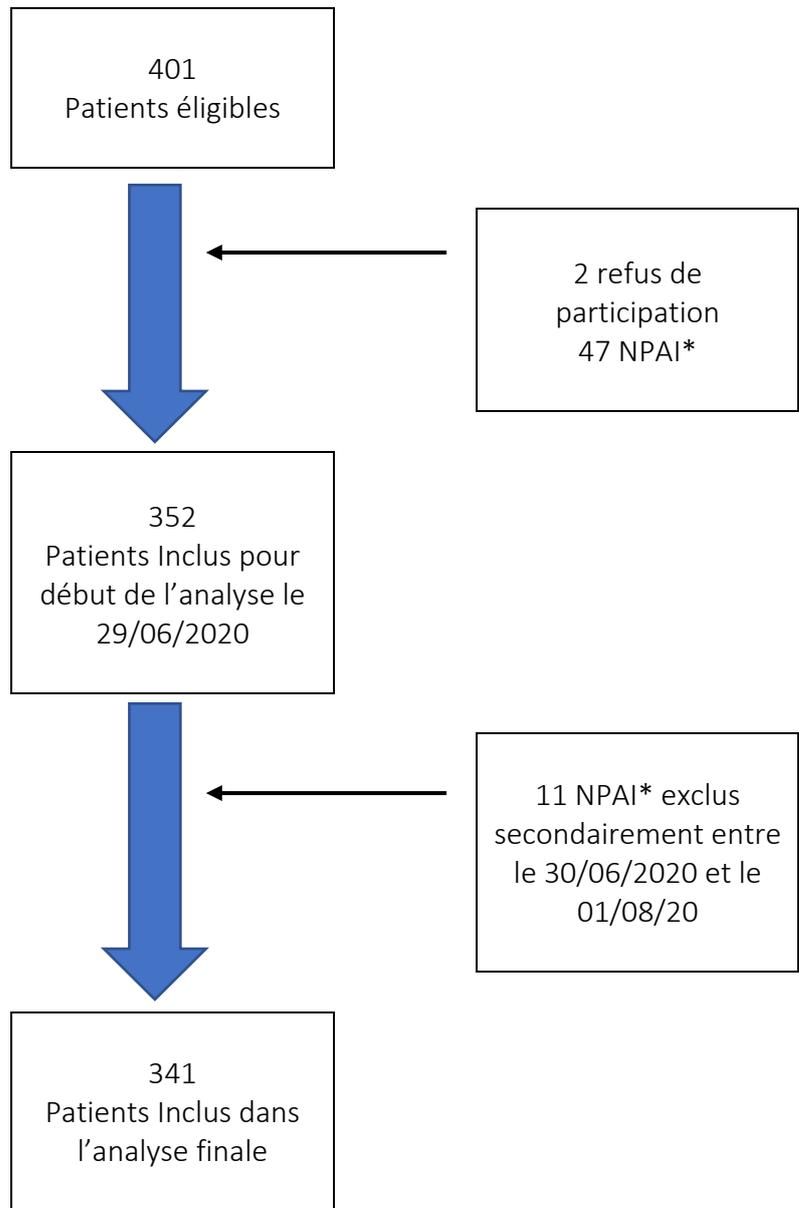
#### 4. Modalités de recrutement

La liste des patients ayant consulté pour une suspicion d'allergie à un antibiotique a été directement remise par le Dr Montagut.

Les courriers étaient consultables via le dossier informatisé du patient, sur CLINICOM, le logiciel du CHU de Nîmes.

Nous avons initialement prévu d'inclure les patients depuis l'ouverture du service d'allergologie pédiatrique en 2004. Cependant, avant 2010, peu de dossiers médicaux étaient informatisés sur CLINICOM et le mode de rédaction des courriers ne permettaient pas de connaître l'évolution des patients à leur domicile à la suite des tests.

Nous avons donc décidé de modifier les critères d'inclusion en se concentrant sur les patients ayant réalisés des tests diagnostiques d'allergie à un antibiotique entre 2010 et 2019.



**Fig. 5 : Diagramme de flux**

\*NPAI : Patients n'habitant plus à l'adresse indiquée

## 5. Critères d'évaluation

### ➤ Critère de jugement principal

Présence d'un résultat positif à au moins l'un des trois tests diagnostiques d'allergie à un antibiotique : prick-test, test cutané intradermique à lecture immédiate ou test de provocation orale.

### ➤ Critère de jugement secondaire

- Description des caractéristiques des enfants et de leur profil clinique parmi deux groupes : les enfants avec au moins un test positif donc allergiques et les enfants avec les 3 tests négatifs donc non allergiques.

- Déterminer si possible un profil clinique de l'allergie vraie aux antibiotiques en comparant le profil clinique de ces deux groupes.

## 6. Recueil de données

Afin d'assurer la protection des données collectées, le recueil a été réalisé via le logiciel REDCAP (Research Electronic Data Capture), suite à une formation spécifique que j'ai réalisé les 23 janvier et 6 février 2020, coordonnée par le Laboratoire de Biostatistique, Épidémiologie clinique, Santé Publique Innovation et Méthodologie (BESPIM) du CHU de Nîmes. Ce logiciel permet l'acquisition électronique de données sur navigateur reposant sur métadonnées, pour la conception de bases de données de recherche clinique.

L'anonymat a été respecté.

Les informations recueillies concernaient :

- Des données démographiques : date de naissance (sans spécifier le jour de naissance comme voulu selon le protocole d'étude MR-004), âge et sexe du patient, département de provenance, spécialité du médecin adresseur, date de la réaction allergique et du test.

- Les antécédents du patient : allergiques, familiaux.

- Les données cliniques de la réaction suspecte d'allergie à un antibiotique.

- Les résultats des tests et les symptômes apparus au décours le cas échéant.

Le recueil de ces informations a débuté le 27/05/2020 et a pris fin le 26/06/2020.

## 7. Justification du nombre de sujets

Selon les données du Dr Montagut, le service d'allergologie pédiatrique a testé 648 patients entre 2004 et 2019 pour une suspicion d'allergie à un antibiotique.

En se basant sur les critères d'inclusion, il a été estimé que 50% des dossiers pourraient se révéler non exploitables et non éligibles à l'étude.

Nous avons établi l'hypothèse que le taux de patients allergiques à un antibiotique, c'est-à-dire ayant au moins un des 3 tests diagnostiques positif, se situe entre 10 et 15%.

Pour une proportion d'allergie vraie à un antibiotique attendue de 10%, la précision de l'intervalle de confiance est de 3,3%.

Pour une proportion d'allergie vraie attendue de 15%, la précision des estimations est de 3,9%.

## 8. Méthodes statistiques

### ➤ Objectif principal

La proportion d'allergie vraie à un antibiotique chez les enfants jusqu'à 17ans adressés au service d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes pour suspicion d'allergie à un antibiotique sera déterminée avec son intervalle de confiance de 95%.

Les résultats du bilan allergologique sont décrits avec leur fréquence et leur pourcentage.

### ➤ Objectifs secondaires

Les caractéristiques des enfants et leur profil clinique sont décrits parmi deux groupes : les enfants avec au moins un test positif donc allergiques et les enfants avec les 3 tests négatifs donc non allergiques.

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart-type si la variable est normalement distribuée, par la médiane et l'intervalle interquartile sinon.

Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

Les caractéristiques et le profil clinique ont été comparés entre les 2 groupes par :

- un test de Student pour les variables quantitatives normalement distribuées,
- un test de Mann-Whitney Wilcoxon pour les variables quantitatives non normalement distribuées,
- un test du chi-2 ou un test exact de Fisher (si les conditions d'application du chi-2 ne sont pas remplies) pour les variables qualitatives
- un test de tendance de Cochran-Armitage (quand les conditions d'application du chi-2 et du test de Fisher ne sont pas remplies) pour les variables qualitatives. Les résultats sont alors présentés par l'effectif et le pourcentage pour chaque catégorie avec diagramme en barre associé.

Les données ont été traitées dans une base de données (Excel©) protégée par un mot de passe.

Le logiciel SAS enterprise guide version 7.5 a été utilisé pour l'analyse statistique.

L'analyse des données a débuté le 6 juillet 2020 et a pris en compte l'exclusion de patients NPAI (N'habite plus à l'adresse indiquée), pendant le traitement des données, jusqu'au 30 juillet en raison d'un retour postal tardif de courrier de consentement non distribués.

### III. RESULTATS

#### 1. Description de la population de l'étude

L'étude a inclus initialement 401 patients. Chacun avait réalisé un bilan allergologique pour recherche d'une allergie à un antibiotique avec le Dr MONTAGUT au sein de l'unité d'hospitalisation de jour pédiatrique du CHU de Nîmes entre 2010 et 2019 et respectait l'ensemble des critères d'inclusion.

Un courrier d'information et de non-opposition a été adressé à chaque titulaire de l'autorité parentale de ces jeunes patients ou au patient lui-même s'il avait plus de 18 ans au moment de l'envoi du courrier.

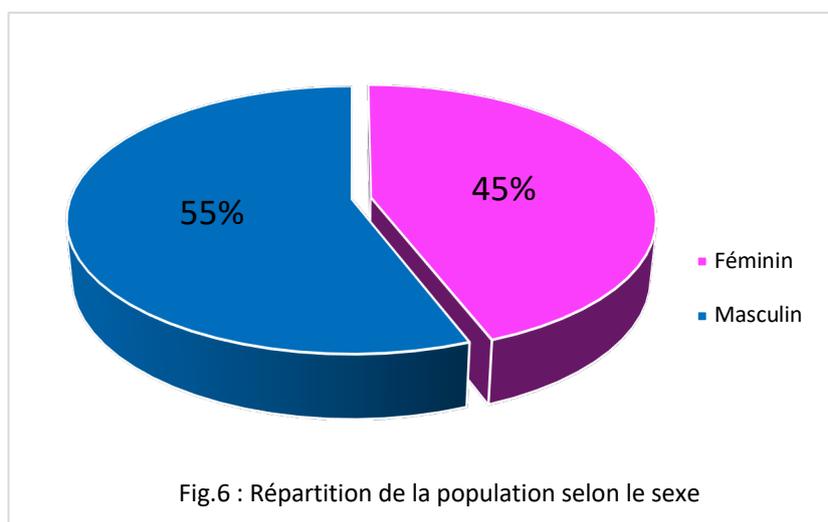
Sur ces 401 patients, 60 enfants ont été exclus. Parmi eux,

- 58 patients ont été exclus car ils n'habitaient plus à l'adresse indiquée sur leur dossier médical et n'ont pas reçu la lettre d'information permettant de prendre connaissance de l'étude. La lettre avait été renvoyée au service BESPIM.
- 2 patients ont été exclus par refus de participation à l'étude.

L'enquête a donc été réalisée auprès de **341 patients**.

## 1.1 Caractéristiques démographiques de la population de l'échantillon (n= 341)

➤ Parmi les 341 enfants inclus, 45% étaient de sexe féminin (n=152) et 55% étaient de sexe masculin (n=189).

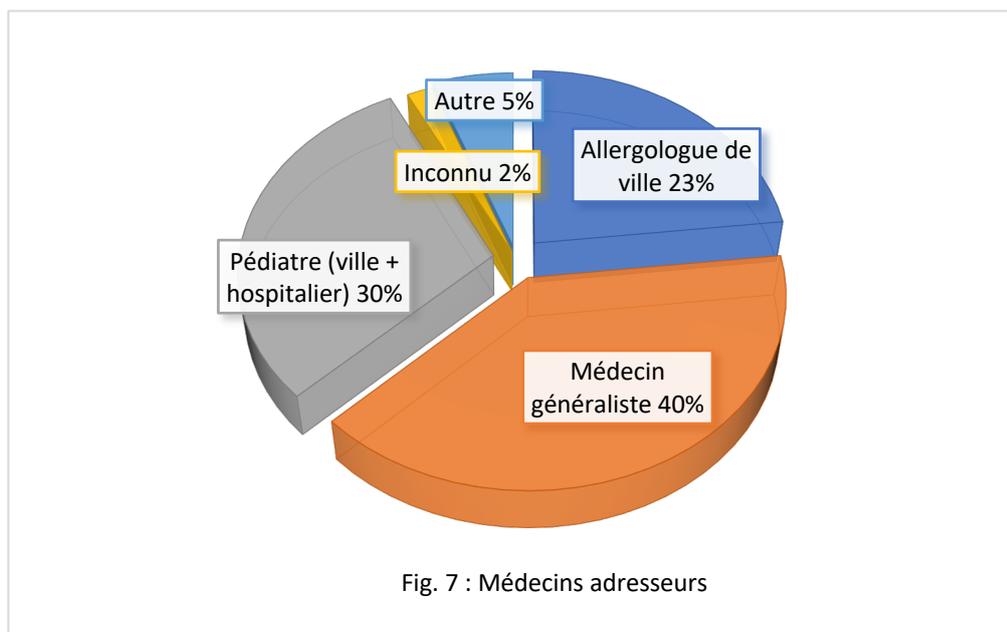


➤ Ils étaient domiciliés dans huit départements différents : 279 enfants dans le Gard (81,8%), 44 enfants dans le Vaucluse (12,9%), 11 enfants dans les Bouches-du-Rhône (3,2%), 2 enfants dans la Drôme (0,6%), 2 enfants dans l'Ardèche (0,6%), 1 enfant dans la Lozère (0,3%), 1 enfant dans l'Hérault (0,3%) et 1 enfant dans la Haute-Loire (0,3%).

➤ Cent trente-cinq enfants ont été adressés au Dr Montagut par un médecin généraliste (39,6%), 85 par un pédiatre de ville (soit 24,9%), 79 par un allergologue de ville (23,2%), 18 par un pédiatre hospitalier (5%), 8 par un ORL (2,1%), 2 par un dermatologue (0,6%), 3 par un pneumologue (0,9%), 1 par un urgentiste (0,3%) et 1 par un anesthésiste (0,3%).

5 enfants ont été testés à l'initiative du Dr Montagut alors qu'ils venaient consulter pour un autre trouble allergique (soit 1,5%).

Nous n'avons pas cette information pour 6 enfants (1,8%).



## 1.2 Antécédents de la population de l'échantillon (n=341)

Un antécédent d'allergie était signalé pour 69 enfants (20,2%) :

- 4 enfants étaient déclarés allergiques à un médicament (1,2% de l'effectif total de patients) : un au co-trimoxazole, un à l'association érythromycine/sulfafurazole, deux aux AINS.
- 22 enfants avaient une allergie alimentaire (soit 6,5%) : 7 aux PLV (protéines de lait de vache), 3 à l'œuf, 5 aux fruits à coque, 4 à un fruit, 4 aux crustacés, 3 aux lentilles/pois et 5 enfants déclaraient une allergie alimentaire multiple.
- 53 enfants avaient une allergie à un pneumallergène (soit 15,5%) : 32 aux acariens, 28 au pollen, 10 aux poils d'animaux, 11 aux moisissures et 2 sans précision.
- 3 enfants présentaient une allergie aux piqûres d'hyménoptères (0,9%)

93 enfants étaient déclarés atopiques soit 27,3%.

Des troubles cutanés préexistants étaient signalés chez 87 enfants (25,5%). Ils sont détaillés dans le tableau 2.

Pathologie cutanée	Effectif	Pourcent
Peau atopique	50	14,7%
Xérose cutanée diffuse	30	8,8%
Peau hyper réactive	19	5,6%
Urticaire	12	3,5%
Eczéma	10	2,9%
Eczéma de contact	3	0,9%
Angio-œdème héréditaire	2	0,6%
Poussées d'angio-œdèmes à bilan étiologique négatif	2	0,6%

Tableau 2 : Pathologies cutanées concomitantes de la population de l'étude.

L'eczéma de contact concernait la lanoline et l'acrylate chez un enfant, le nickel chez un autre et les tatouages collants éphémères chez le troisième enfant.

Les cas d'urticaire comprenaient deux urticaires à l'effort, une urticaire au froid et trois urticaires aux aliments histamino-libérateurs.

Trente-trois enfants présentaient un asthme (9,7%).

Vingt-six enfants (7,6%) présentaient un antécédent familial rapporté d'allergie à un antibiotique :

- Tous concernaient une bêta-lactamine : 24 à la pénicilline (7%), 1 au céphalosporine (0,3%) et 1 sans précision (0,3%).
- L'allergie concernait 1 membre de la famille dans 21 cas et 2 membres de la famille dans 5 cas.
- Les membres de la famille concernés étaient :
  - La mère dans 13 cas (3,8%),
  - Le père dans 5 cas (1,5%),
  - La grand-mère dans 6 cas (1,8%)
  - Le grand-père dans 3 cas (0,9%)
  - Le frère, la sœur et une tante dans 1 cas chacun (0,3%).

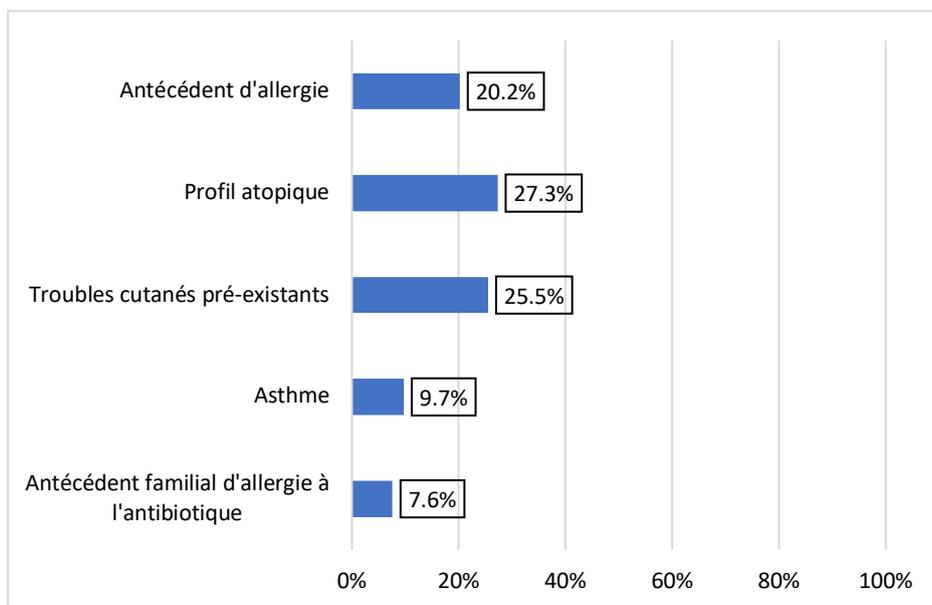


Fig.8 : Pathologies concomitantes de la population de l'échantillon

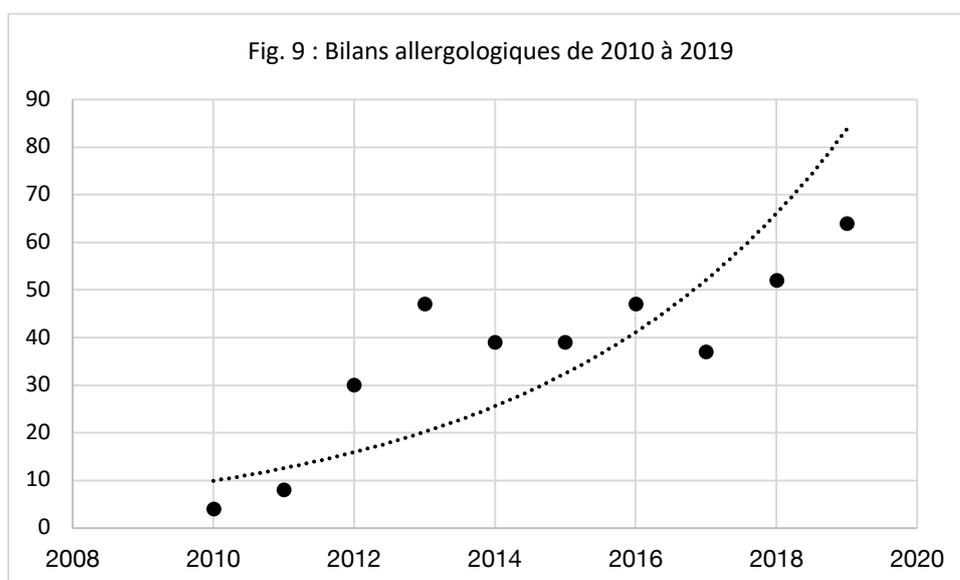
## 2. Détermination du champ d'analyse de l'étude et résultats globaux

Trente-huit enfants ont réalisé plusieurs tests à la recherche d'une allergie à un antibiotique.

35 enfants ont été testés 2 fois et 3 enfants ont été testés 3 fois.

Nous avons pu analyser un total de 382 bilans d'allergie à un antibiotique.

### 2.1 Évolution du nombre de tests entre 2010 et 2019



Le nombre de réalisations d'un bilan d'allergie à un antibiotique a augmenté au fil des ans.

## 2.2 Motif de réalisation des tests allergologiques

Sur les 382 bilans réalisés entre 2010 et 2019, 367 d'entre eux (soit 96,1%) ont été réalisés suite à une suspicion d'allergie à l'antibiotique testé et 15 autres (soit 3,9%) pour recherche d'une alternative thérapeutique.

Parmi les 15 bilans réalisés pour recherche d'alternative, sept ont été réalisés avec la cefpodoxime, trois avec le cefuroxime et cinq avec l'amoxicilline.

Onze bilans étaient négatifs.

Deux enfants ont été qualifiés allergiques au Cefuroxime.

Les résultats suivants de l'étude ne comprennent pas les 15 tests réalisés pour la recherche d'une alternative thérapeutique. Ils sont donc basés sur un total de **367 bilans d'allergie à un antibiotique**.

## 2.3 Description globale des bilans allergologiques

### 2.3.1 Age lors du test

Le plus jeune patient testé pour une allergie à un antibiotique était âgé de 10 mois. Le plus âgé avait 17 ans.

L'âge moyen auquel un protocole de test allergique a été réalisé est 5,88 ans.

La médiane est de 5 ans [3-9].

Nous n'avons pas pu obtenir cette information dans 14 cas sur 367.

### 2.3.2 Age lors de la réaction allergique

Le plus jeune patient ayant présenté une réaction suspecte d'allergie à un antibiotique avait 2 mois. Le plus âgé avait 17 ans.

La moyenne d'âge calculée lors de la réaction allergique est de 3,78 ans (n=252).

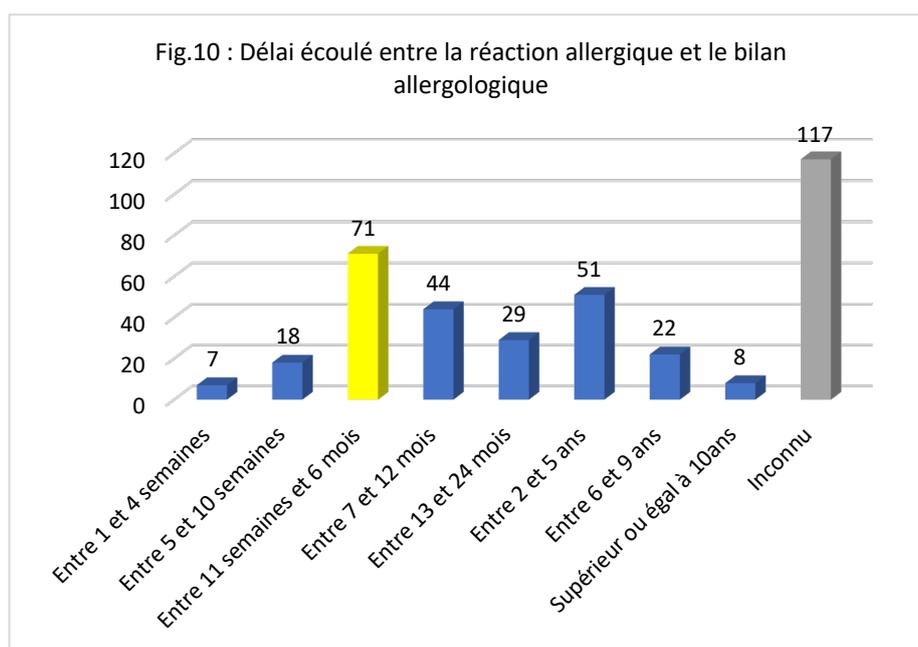
L'âge médian est de 3 ans [1-5].

L'âge du patient lors de la réaction allergique n'a pu être déterminé dans 115 cas.

### 2.3.3 Délai écoulé entre la réaction allergique et le bilan allergologique

Sur les 367 bilans, la majorité a eu lieu entre 11 semaines et 6 mois suivant la réaction allergique, soit dans 19,3% des cas (n=71) et entre 2 et 5 ans, soit 13,9% des cas (n=51).

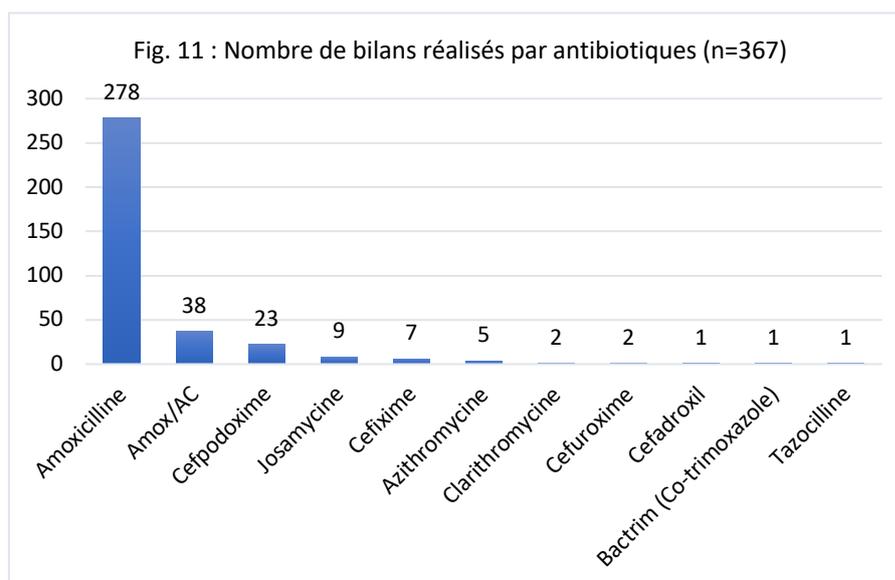
133 enfants (36,2%) ont réalisé leur bilan dans la période préconisée, c'est-à-dire entre 5 semaines et 1 an.



Nous avons pu récolter cette information pour 250 bilans.

### 2.3.4 Antibiotiques concernés

L'antibiotique testé était l'amoxicilline dans 75,7% des cas, l'association amoxicilline-acide clavulanique dans 10,4% des cas, le cefpodoxime dans 6,3% des cas, la josamycine dans 2,5% des cas, le cefixime dans 1,9% des cas, l'azithromycine dans 1,3% des cas, la clarithromycine et le cefuroxime dans 0,5% des cas chacun et le co-trimoxazole, le cefaperos, la tazocilline et le cefadroxil chacun dans 0,3% des cas.



Ces chiffres correspondent au médicament utilisé lors de l'étape de provocation orale. Comme nous l'avons vu précédemment, les tests intradermiques ne sont pas disponibles pour tous les antibiotiques et seuls un Prick-Test amoxicilline et un IDR amoxicilline étaient réalisés en cas de recherche d'allergie à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

### 2.3.5 Notion de prise antérieure

Dans 20,4% des cas (n=75), l'enfant avait déjà pris l'antibiotique suspect sans réaction. Dans 4,4% des cas (n=16), l'enfant avait déjà présenté des réactions et dans 1,1% des cas (n=4) il s'agissait d'une première prise. L'information n'était pas disponible dans 272 dossiers, soit 74,1% des cas.

### 2.3.6 Motif de prescription de l'antibiotique (tableau 3)

Les pathologies ORL (Oto-rhino-laryngologie) représentaient les motifs de prescription d'antibiotiques les plus fréquents : sur 261 bilans pour lesquels cette information était connue, 71,3% (n=186) concernaient une pathologie ORL.

<u>Motif de prescription de l'antibiotique</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcents</u>
Angine	76	20,7%
Otite Moyenne Aiguë	65	17,7%
Pathologie dite virale	37	10,1%
Pathologie ORL sans précision	25	6,8%
Pneumopathie	16	4,4%
Infection cutanée	10	2,7%
Association Angine + Otite	6	1,6%
Pathologie dentaire	4	1,1%
Association Otite + Conjonctivite	2	0,5%
Laryngite	2	0,5%
Sinusite	2	0,5%
Infection ostéo-articulaire	2	0,5%
Scarlatine	2	0,5%
Infection Oculaire	1	0,3%
Infection Urinaire	1	0,3%
Infection ostéo-articulaire	1	0,3%
Hyperthermie	1	0,3%
Inconnu	114	31,1%

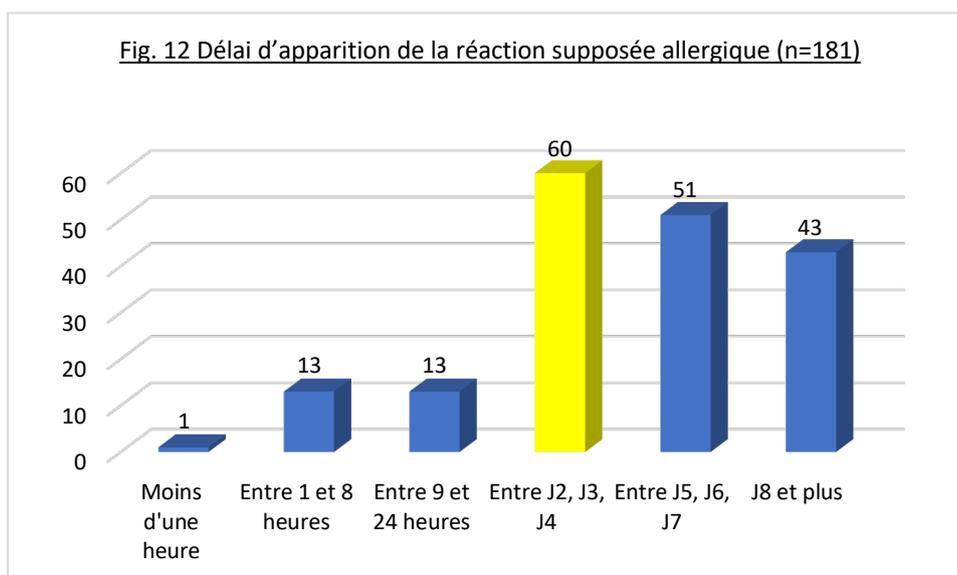
Tableau 3 : Motifs de prescription de l'antibiotique.

### 2.3.7. Réaction clinique faisant suspectée l'allergie à un antibiotique (n=181)

La réaction supposée allergique s'est manifestée le plus souvent de façon retardée. 85% des réactions pour lesquelles nous avons cette information (n= 154) ont eu lieu après J2 de la prise initiale de l'antibiotique.

7,7% des réactions (n=14) ont eu lieu entre 0h et 8h, dont une seule dans l'heure suivant la prise de l'antibiotique. 7,2% des réactions (n=13) ont eu lieu de façon non-immédiate accélérée, soit entre 9 et 24h (figure 12).

Cette information a pu être recueillie pour 181 dossiers.



Nous avons pu récolter des informations sur les symptômes cliniques caractérisant la suspicion d'allergie dans 331 cas sur 367. Dans 9,8% des cas (n=36), nous n'avions donc aucune information sur la réaction allergique.

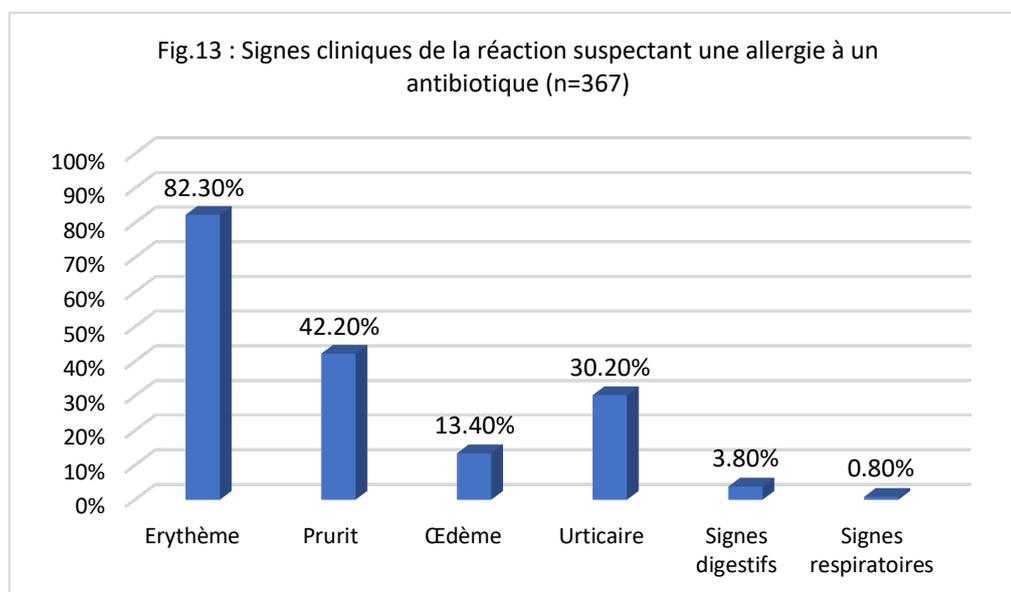
Des signes cutanés étaient retrouvés chez 330 enfants (99,7%). Trois enfants (0,9%) ont présenté des signes respiratoires à type de gêne respiratoire. Quatorze enfants (4,2%) ont eu des signes digestifs dont 10 des vomissements (3%), 5 des diarrhées (1,5%), et 2 des douleurs abdominales (0,6%). Cinq enfants (1,5%) avaient de la fièvre.

Parmi les 330 cas pour lesquelles des signes cutanés étaient signalés :

- 302 enfants (91,5%) ont eu un érythème cutané dont 21 localisés (5,7%) et 152 généralisés (41,4%). L'érythème était maculo-papuleux pour 180 enfants (54,5%), strictement maculeux pour 29 enfants (7,9%), strictement papuleux pour 6 enfants (1,6%) et vésiculeux chez 4 enfants (1%).
- 155 enfants présentaient un prurit (47%).
- L'éruption était qualifiée d'urticarienne chez 111 enfants (33,6%). Dans ce cas nous avons considéré que l'éruption cutanée était caractérisée par un érythème maculo-papuleux avec œdème superficiel et prurit.
- 13,4% des enfants (n=49) ont présenté un angio-œdème dont 19 décrits au niveau du visage (38,8%), 9 au niveau labial (18,4%), 7 au niveau palpébral (14,3%) et 4 au niveau

cervical (gêne respiratoire dans deux cas) (8,2%), 1 au niveau lingual (2%) et 9 au niveau des extrémités (pieds/mains) (18,4%).

- 3 enfants (0,9%) ont présenté une desquamation des extrémités (pulpe des doigts +/- orteils)
- 1 enfant a présenté un syndrome œdémateux hémorragique du nourrisson (0,3%).



Dans 106 cas nous avons pu recueillir des informations sur le mode de résolution des symptômes :

- Spontané pour 23 cas (6,3%)
- Sous anti-histaminiques seuls pour 50 cas (13,6%)
- Sous corticoïdes seuls pour 4 cas (1,1%)
- Sous anti histaminiques + corticoïdes pour 22 cas (6%)
- En quelques heures pour 13 cas (3,5%)
- En quelques jours pour 54 cas (14,7%)
- Une hospitalisation a été nécessaire pour 5 cas (1,4%)

## 2.4 Résultats des tests

### 2.4.1 Prick-Tests et IDR à lecture immédiate

Sur les 367 prick-tests réalisés, un seul a été jugé douteux suite à l'apparition d'une éruption à distance des points d'injections, à type de rougeur faciale, motivant l'arrêt du test et la reconvoction du sujet pour nouveau test 6 mois plus tard. L'antibiotique testé était l'OROKEN. L'enfant ne s'est pas représenté malgré convocation donc nous n'avons pas pu conclure pour ce cas. Il a donc été exclu des analyses secondaires.

Sur les 344 tests intra dermiques réalisés, trois étaient positifs (0,9%), trois étaient considérés comme douteux (0,9%) et 338 étaient négatifs (98,3%).

Parmi les trois IDR positifs :

- Deux concernaient l'amoxicilline et un le Co-trimoxazole.

Parmi les trois patients avec IDR dits « douteux » :

- Tous étaient testés pour l'amoxicilline.
- Deux patients avaient présenté des symptômes cutanés à distance de la zone du test intra dermique, un seul des deux a confirmé l'allergie à l'amoxicilline lors du test de réintroduction orale.
- Le troisième avait présenté une réaction fugace à type de papule inflammatoire, le TPO était positif.

#### 2.4.2 Test de provocation

Le TP était négatif dans 88,8% des cas (n=326), positif dans 7,6% (n=27), douteux dans 2,7% des cas (n=10) et non réalisé dans 1,1% (n=4).

Le TP n'a pas été réalisé quand un IDR ou le prick-test était positif.

Les résultats douteux concernaient tous une réintroduction à l'amoxicilline. Parmi eux, 7 patients ont été reconvoqués pour un nouveau test. 4 d'entre eux l'ont refait, un seul enfant a été confirmé allergique à l'antibiotique. Les patients n'ayant pas refait le test sont considérés comme allergiques jusqu'à nouveau contrôle.

Sur les 363 TP réalisés, 97 enfants (26,7%) ont présenté des symptômes au décours.

Parmi eux, 63 enfants (65%) n'ont pas été qualifiés d'allergique à l'antibiotique testé.

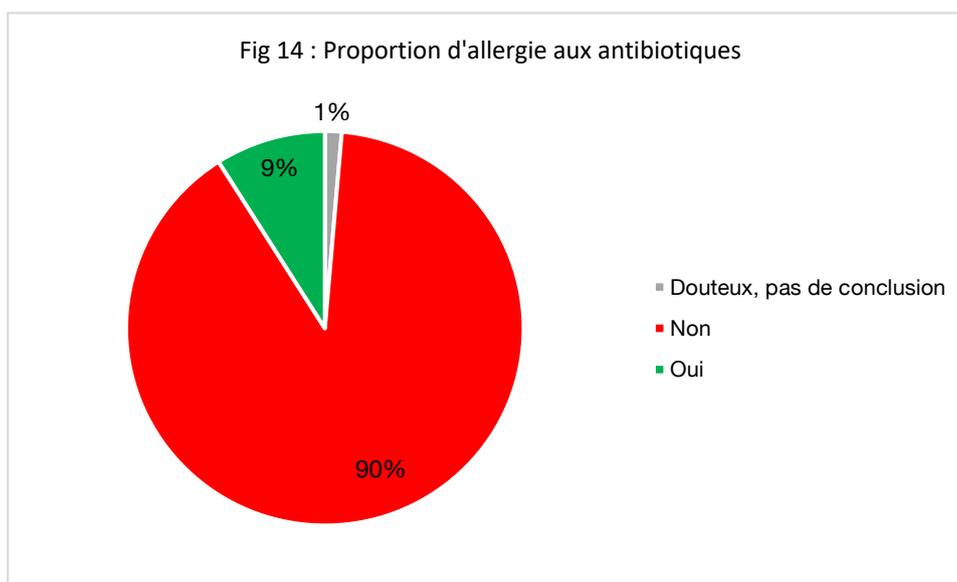
Les signes rapportés les plus fréquents sont des signes cutanés dans 91,8% des cas (n= 89) et digestifs dans 13,4% (n= 13).

#### 2.5 Prévalence de l'allergie vraie aux antibiotiques

Parmi les 367 bilans réalisés entre 2010 et 2019, 9% d'entre eux (n=33, IC 95% [6,07 ; 11,92]), ont conclu à l'existence d'une allergie véritable à l'antibiotique incriminé.

Parmi eux :

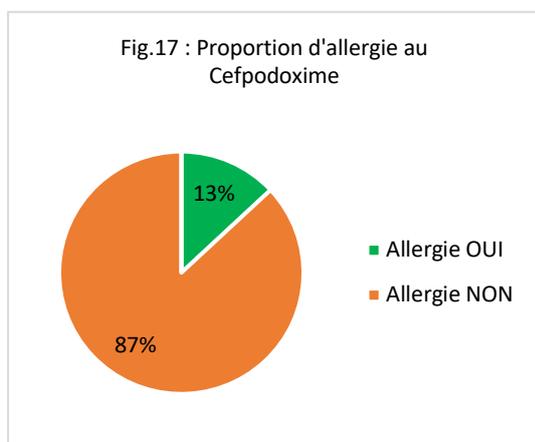
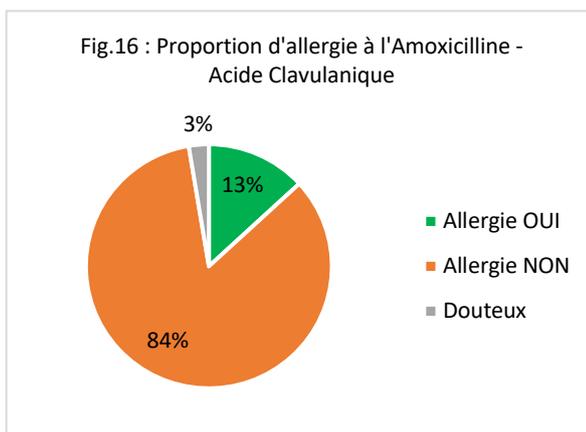
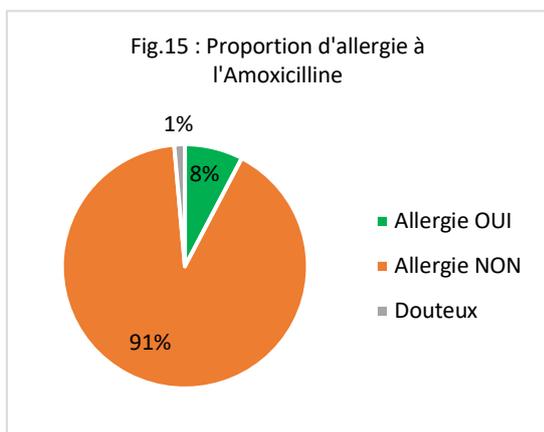
- 22 concernent l'amoxicilline (66,7%)
- 5 concernent l'amoxicilline-acide clavulanique (15,2%)
- 3 concernent le cefpodoxime (9%)
- 1 concerne le co-trimoxazole (3%)
- 1 concerne la josamycine (3%)
- 1 concerne le cefixime (3%)



Le tableau 4 suivant récapitule les résultats du bilan allergologique en fonction de l'antibiotique testé.

Antibiotique testé	Allergiques (%)	Non allergiques (%)	Douteux, pas de conclusion (%)	Nombre total de bilans	Pourcentage d'enfants réellement allergiques
Amoxicilline	22 (8%)	253 (91%)	3 (1%)	278	8%
Amoxicilline/Acide Clavulanique	5 (13,2%)	32 (84,2%)	1 (3%)	38	13,2%
Cefpodoxime	3 (13%)	20 (87%)	0	23	13%
Josamycine	1 (11%)	8 (89%)	0	9	11,1%
Cefixime	1 (14%)	5 (71%)	1 (14%)	7	14,3%
Co-trimoxazole	1 (100%)	0	0	1	100%
Cefuroxime	0	2 (100%)	0	2	0
Azithromycine	0	5 (100%)	0	5	0
Clarithromycine	0	2 (100%)	0	2	0
Cefadroxil	0	1 (100%)	0	1	0
Tazocilline	0	1 (100%)	0	1	0

Tableau 4 : Résultats des bilans allergologiques en fonction de l'antibiotique testé



Lorsque la conclusion d'éviction ou non de la molécule n'était pas clairement énoncée dans le courrier, nous avons considéré la situation comme douteuse. Cela concernait 5 situations qui n'ont pas été incluses dans la suite des analyses.

### 3. Description et comparaison des groupes allergiques et non allergiques à un antibiotique

L'analyse suivante a été réalisée auprès des 33 cas positifs au bilan allergologique d'allergie à un antibiotique et des 329 cas négatifs.

#### 3.1 Description du groupe allergique à un antibiotique

##### 3.1.1 Caractéristiques démographiques et pathologies concomitantes du groupe allergique

Trente-trois enfants ont donc été diagnostiqués allergique à un antibiotique. La distribution des sexes était équilibrée avec 17 filles, soit 51,5%, et 16 garçons, soit 48,5%.

Les enfants étaient majoritairement adressés au Dr Montagut par un médecin généraliste (n=16 soit 48,5%).

Les caractéristiques des enfants du groupe allergique sont présentées dans le tableau 5 et la figure 18.

Les deux cas d'allergie à un antibiotique correspondent à une information rapportée par les parents. Il n'est pas précisé si un bilan allergologique avait été réalisé. Le premier enfant était signalé allergique au co-trimoxazole (sur un érythème pigmenté fixe) et se faisait tester pour l'amoxicilline. Le deuxième déclarait une allergie à l'amoxicilline et réalisait un test pour le cefpodoxime.

Pathologies concomitantes	Effectif	Pourcent
Allergie toutes causes confondues	9	27,3%
Allergie à un antibiotique	2	6,1%
Allergie alimentaire	4	12,1%
APLV	1	3%
Melon	1	3%
Crustacés	1	3%
Allergie alimentaire multiple avec réintroduction progressive	1	3%
Allergie respiratoire	5	15,2%
Acariens	3	9,1%
Pollen	4	12,1%
Poils d'animaux	1	3%
Moisissures	1	3%
Profil atopique	10	30,3%
Signes cutanés préexistants	10	30,3%
Peau atopique	8	24,2%
Xérose cutanée diffuse	4	12,1%
Peau hyper réactive	3	9,1%
Eczéma	2	6,1%
Urticaire	1	3%
Angio-œdème non expliqué (bilan étiologique négatif)	1	3%
Asthme	1	3%
Antécédent familial d'allergie à un antibiotique	4	12,1%

Tableau 5 : Pathologies concomitantes du groupe enfants allergiques à un antibiotique

### 3.1.2 Description de la réaction allergique

L'âge lors la réaction allergique était en moyenne de 6,3 ans (médiane à 5 ans [3,5-7,5]).

18,2 % des enfants avaient déjà pris la molécule incriminée sans réaction antérieure (n=6). Quatre enfant (12,1%) n'avait jamais pris l'antibiotique auparavant et 12 avaient déjà présenté des réactions à cet antibiotique (3,6%).

La réaction a eu lieu à partir du 2<sup>ème</sup> jour de traitement dans plus de la moitié des cas (n=18 soit 54,5%). Aucun enfant n'a présenté de symptôme dans l'heure suivant la prise de l'antibiotique et 2 enfants (6%) ont eu des signes entre 1h et 24h.

Délai d'apparition de la réaction indésirable	Résultat du bilan allergologique	
	Non allergique	Allergique
Immédiat (Moins d'une heure)	1 (0.63%)	0
Immédiat retardé (Entre 1 et 8 heures)	12 (7,59%)	1 (5%)
Non-immédiat accéléré (Entre 9 et 24 heures)	12 (7,59%)	1 (5%)
Non-immédiat retardé (Entre 25 et 96 heures) (J2, J3, J4)	57 (36.08%)	3 (15%)
Non-immédiat retardé (J5, J6, J7)	40 (25,32%)	8 (40%)
Non-immédiat retardé (J8 et plus)	36 (22,78%)	7 (35%)

Tableau 6 : Délai d'apparition de la réaction indésirable dans les groupes allergique et non allergique à un antibiotique

#### Clinique de la Réaction allergique :

100% des enfants ont présenté des signes cutanés, dont 28 (84,8%) une éruption érythémateuse, 17 (51,5%) une éruption maculo-papuleuse, 19 (57,6%) un prurit et 5 (15,2%) un œdème.

L'éruption cutanée était décrite comme urticarienne chez 11 enfants (33,3%).

Une desquamation des extrémités a été signalée chez 3 enfants (9,1%). Ils étaient testés pour trois antibiotiques différents : l'amoxicilline, le cefpodoxime et l'amoxicilline/acide clavulanique.

Il n'a pas été rapporté de symptômes systémique ou respiratoire parmi les enfants diagnostiqués allergiques à un antibiotique.

Signes cliniques	Effectif	Pourcent
Érythème	28	84,8%
Éruption maculo-papuleuse	17	51,5%
Éruption strictement maculeuse	1	3%
Éruption strictement papuleuse	1	3%
Éruption vésiculeuse	1	3%
Prurit	19	57,6%
Urticaire	11	33,3%
Œdème	5	15,2%
Œdème facial	3	9%
Œdème palpébral	1	3%
Œdème pharyngé	1	3%
Œdème des extrémités	1	3%
Desquamation des extrémités	3	9,1%
Diarrhées	1	3%

Tableau 7 : Signes cliniques de la réaction allergique du groupe allergique à un antibiotique

Les signes cliniques ont disparu sous anti-histaminiques seuls chez 7 patients (21,2%), sous anti-histaminiques associés à des corticoïdes chez 2 patients (6%) et spontanément pour un enfant (3%).

Une hospitalisation (3%) a été nécessaire car un œdème hémorragique du nourrisson était suspecté.

Pour 8 sujets (24,2%), la résolution des symptômes a été obtenue en quelques jours.

### 3.1.3 Description des tests

L'âge moyen à la réalisation du bilan était de 6,8 ans (médiane à 6 ans [5-9]).

Un tiers (33,3%, n=11) des enfants allergiques a réalisé le bilan entre 11 semaines et 6 mois.

Délai de réalisation du bilan	Résultat du bilan	
	Non allergique	Allergique
Entre 1 et 4 semaines	6 (2.70%)	1 (4.17%)
Entre 5 et 10 semaines	14 (6.31%)	3 (12.50%)
Entre 11 semaines et 6 mois	60 (27.03%)	11 (45.83%)
Entre 7 et 12 mois	38 (17.12%)	4 (16.67%)
Entre 13 et 24 mois	27 (12.16%)	2 (8.33%)
Entre 2 et 5 ans	47 (21.17%)	3 (12.50%)
Entre 6 et 9 ans	22 (9.91%)	0
Supérieur ou égal à 10ans	8 (3.60%)	0

Tableau 8 : Délai de réalisation du bilan allergologique dans les groupes allergique et non allergique à un antibiotique

Le diagnostic d'allergie à un antibiotique a été porté par un IDR positif dans 3 cas (9,1%) et par un TP positif dans 30 cas (90,9%). Trois situations ont nécessité une confirmation par un nouveau TP en raison d'un premier résultat jugé douteux.

### 3.2 Description du groupe non allergique n=329

#### 3.2.1 Caractéristiques démographiques et pathologies concomitantes du groupe non allergique

Le groupe non allergique comprenait plus de garçons (n=189, soit 57,4%) que de filles (n=140 soit 42,6%).

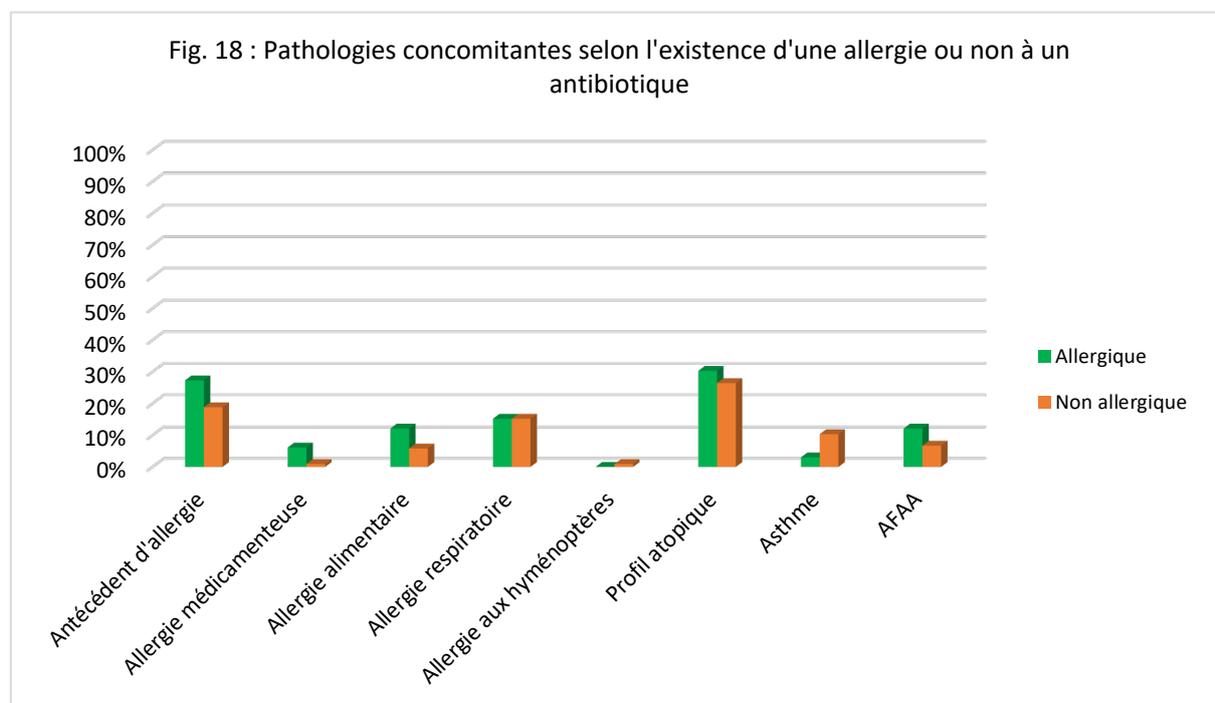
Les médecins généralistes étaient les principaux médecins adresseurs (n=126, soit 38,3%) devant les pédiatres (n=101 soit 30,7%).

Pathologies concomitantes	Effectif	Pourcent
Allergie toutes causes confondues	62	18,8%
Allergie à un médicament	3	0,9%
Allergie alimentaire	19	5,8%
APLV	6	1,8%
Fruits	5	1,5%
Fruits à coque	5	1,5%
Crustacés	3	0,9%
Œuf	3	0,9%
Pois/lentilles	3	0,9%
Allergie alimentaire multiple (> 2 aliments)	4	1,2%
Allergie respiratoire	50	15,2%
Acariens	29	8,8%
Pollen	25	7,6%
Poils d'animaux	9	2,7%
Moisissures	11	3,3%
Allergie aux hyménoptères	3	0,9%
Profil atopique	87	26,4%
Signes cutanés pré-existants	78	23,7%
Peau atopique	46	14%
Xérose cutanée diffuse	27	8,2%
Peau hyper réactive	15	4,6%
Eczéma	14	4,3%
Urticaire	9	2,7%
Sensibilité aux aliments histamino-libérateurs	3	0,9%
Angio-œdème héréditaire	2	0,6%
Angio-œdème non expliqué (bilan étiologique négatif)	2	0,6%
Asthme	34	10%
Antécédent familial d'allergie à un antibiotique	22	6,7%

Tableau 9 : Pathologies concomitantes du groupe des enfants non allergiques à un antibiotique

Les allergies médicamenteuses correspondaient à une allergie à l'ibuprofène pour deux enfants et une allergie à l'association érythromycine/sulfafurazole pour le troisième enfant.

La figure 18 synthétise les pathologies préexistantes des deux groupes.



\*AFAA : antécédent familial d'allergie à un antibiotique

### 3.2.2 Description de la réaction suspectée allergique (figure 19)

L'âge médian lors de la réaction allergique était de 2 ans [1-5].

Soixante-neuf enfants (21%) avaient déjà pris l'antibiotique incriminé sans réaction. Douze enfants (3,6%) avaient présenté des symptômes (sans précision) lors d'une précédente prise de l'antibiotique et quatre enfants (1,2%) prenaient l'antibiotique pour la première fois.

Les signes cliniques de la réaction faisant suspecter l'allergie à l'antibiotique sont détaillés dans le tableau 10 et synthétisés avec le groupe des enfants allergiques à un antibiotique dans la figure 19.

La suspicion d'allergie à l'antibiotique a été évoquée devant une éruption cutanée érythémateuse pour 82,1% des enfants (n=270), un syndrome œdémateux pour 10,6% des enfants (n=35) et devant des vomissements isolés pour un enfant (0,3%).

Un seul cas d'œdème localisé au niveau pharyngé était accompagné d'une gêne respiratoire.

Cinq enfants (1,5%) avaient de la fièvre au moment de la suspicion de réaction allergique, accompagnée d'une éruption cutanée dans chacun de ces cas.

Deux enfants (0,6%) ont signalé une gêne respiratoire (associé à un œdème pharyngé pour l'un et d'un œdème lingual pour l'autre) sans signe de gravité associé et résolutive sous anti-histaminiques et corticoïdes.

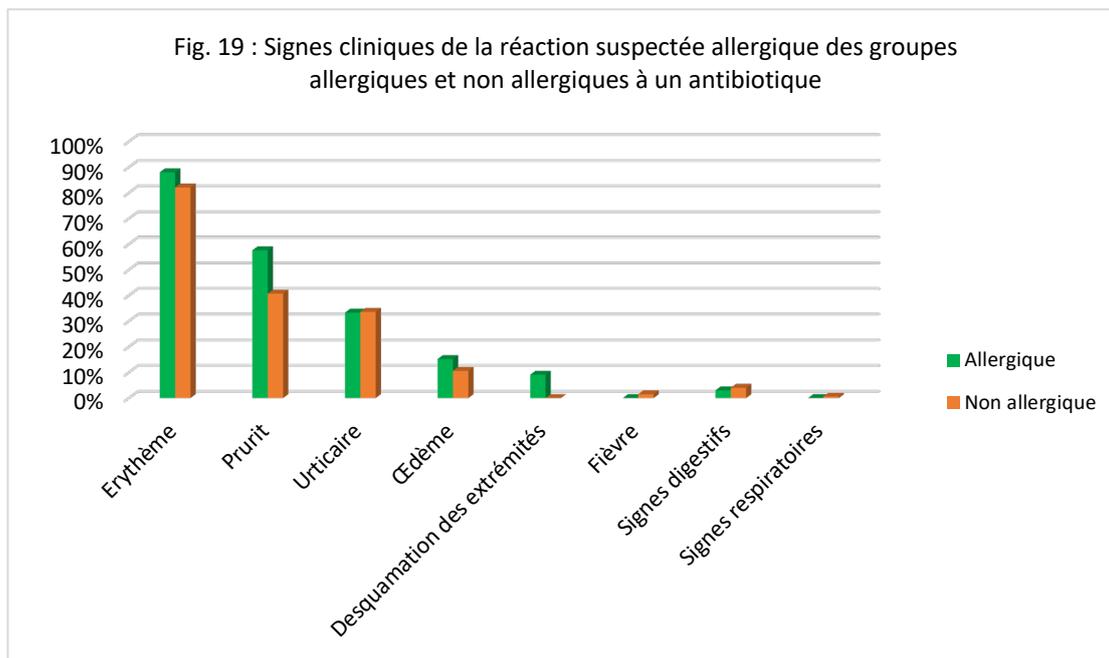
Aucun enfant du groupe non allergique n'a présenté de desquamation des extrémités.

Nous n'avons pas d'information clinique pour 36 enfants.

Signes cliniques	Effectif	Pourcent
Érythème	270	82,1%
Éruption maculo-papuleuse	160	48,6%
Éruption strictement maculeuse	28	8,5%
Éruption strictement papuleuse	5	1,5%
Éruption vésiculeuse	3	0,9%
Prurit	134	40,7%
Urticaire	98	33,6%
Œdème	35	10,6%
Œdème facial	15	4,6%
Œdème labial	10	3%
Œdème palpébral	9	2,7%
Œdème des extrémités	9	2,7%
Œdème pharyngé	2	0,6%
Œdème lingual	1	0,3%
Fièvre	5	1,5%
Vomissements	10	3%
Diarrhées	4	1,2%
Douleur abdominale	2	0,6%
Gêne respiratoire	2	0,6%

Tableau 10 : Signes cliniques de la réaction suspectée allergique du groupe non allergique

La symptomatologie a régressé sous anti-histaminiques pour 61 enfants (18,5%) et sous corticoïdes pour 22 enfants (6,7%).



### 3.2.3 Description du bilan allergologique du groupe non allergique

L'âge médian lors de réalisation du test allergique était de 5 ans [2-9].

Le délai de réalisation du bilan allergique était varié sans prédominance d'une période particulière : 6 enfants (2,7%) l'ont réalisé précocement entre 1 et 4 semaines, 74 enfants (34,7%) ont réalisé leur bilan entre 5 semaines et 6 mois après la réaction allergique, 65 enfants (29,3%) l'ont réalisé entre 7 et 24 mois et 77 (34,7%) au moins 2 ans après la réaction. Cette information était connue chez 222 enfants.

Pour mémoire, trois TP et un IDR avaient été jugés douteux et avaient nécessité une nouvelle réalisation à distance avant de conclure à l'absence d'allergie à l'antibiotique.

### 3.3 Analyse comparative des deux groupes

Les variables que nous avons comparées entre les deux groupes sont listées dans les tableaux 11 à 15.

#### 3.3.1 Comparaison des caractéristiques démographiques

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour le sexe et la spécialité du médecin ayant adressé l'enfant au service d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes.

	Absence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=329	Existence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=33	Total N=362	<i>pvalue</i>
<b>Sexe</b>				0,32
Féminin	140 (42.6%)	17 (51.5%)	157 (43.4%)	
Masculin	189 (57.4%)	16 (48.5%)	205 (56.6%)	
<b>Médecin adresseur</b>				0,65
Médecin généraliste	126 (38.3%)	16 (48.5%)	142 (39.2%)	
Pédiatre de ville et hospitalier	101 (30.7%)	8 (24.2%)	109 (30.1%)	
Allergologue de ville	77 (23.4%)	6 (18.2%)	83 (22.9%)	
Autre (Urgentistes,...)	25 (7.6%)	3 (9.1%)	28 (7.7%)	

Tableau 11 : Comparatif des deux groupes pour les caractéristiques démographiques

#### 3.3.2 Comparaison des comorbidités et pathologies concomitantes

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour les antécédents d'allergie à un médicament, aux pneumallergènes (acariens, pollens, moisissures et animaux), aux trophallergènes ni aux hyménoptères (tableau 12).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour l'existence préalable d'un trouble cutané, d'un asthme, d'un terrain atopique et d'antécédents familiaux rapportés d'allergie à un antibiotique (tableau 13).

	Absence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=329	Existence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=33	Total N=362	pvalue
<b>Allergies</b>				
<b>Allergies connues</b>				0,25
Non	267 (81.2%)	24 (72.7%)	291 (80.4%)	
Oui	62 (18.8%)	9 (27.3%)	71 (19.6%)	
<b>Allergie médicamenteuse</b>				0,07
Non	326 (99.1%)	31 (93.9%)	357 (98.6%)	
Oui	3 (0.9%)	2 (6.1%)	5 (1.4%)	
<b>Allergie aux trophallergènes</b>				0,15
Non	310 (94.2%)	29 (87.9%)	339 (93.6%)	
Oui	19 (5.8%)	4 (12.1%)	23 (6.4%)	
<b>Allergie aux pneumallergènes</b>				0,99
Non	279 (84.8%)	28 (84.8%)	307 (84.8%)	
Oui	50 (15.2%)	5 (15.2%)	55 (15.2%)	
<b>Allergie aux hyménoptères</b>				1
Non	326 (99.1%)	33 (100%)	359 (99.2%)	
Oui	3 (0.9%)	0	3 (0.8%)	
<b>Allergie aux produits laitiers</b>				0,49
Non	323 (98.2%)	32 (97%)	355 (98.1%)	
Oui	6 (1.8%)	1 (3%)	7 (1.9%)	
<b>Allergie à l'œuf</b>				1
Non	326 (99.1%)	33 (100%)	359 (99.2%)	
Oui	3 (0.9%)	0	3 (0.8%)	
<b>Allergie à un fruit</b>				0,44
Non	324 (98.5%)	32 (97%)	356 (98.3%)	
Oui	5 (1.5%)	1 (3%)	6 (1.7%)	
<b>Allergie à un fruit à coque</b>				0,48
Non	324 (98.5%)	33 (100%)	357 (98.6%)	
Oui	5 (1.5%)	0	5 (1.4%)	
<b>Allergie aux crustacés</b>				0,32
Non	326 (99.1%)	32 (97%)	358 (98.9%)	
Oui	3 (0.9%)	1 (3%)	4 (1.1%)	
<b>Allergie alimentaire multiple</b>				0,38
Non	325 (98.8%)	32 (97%)	357 (98.6%)	
Oui	4 (1.2%)	1 (3%)	5 (1.4%)	
<b>Allergie aux lentilles/pois</b>				1
Non	326 (99.1%)	33 (100%)	359 (99.2%)	
Oui	3 (0.9%)	0	3 (0.8%)	
<b>Allergie aux acariens</b>				1,000
Non	300 (91.2%)	30 (90.9%)	330 (91.2%)	
Oui	29 (8.8%)	3 (9.1%)	32 (8.8%)	
<b>Allergie aux pollens</b>				0,33
Non	304 (92.4%)	29 (87.9%)	333 (92%)	
Oui	25 (7.6%)	4 (12.1%)	29 (8%)	
<b>Allergie aux poils d'animaux</b>				1
Non	320 (97.3%)	32 (97%)	352 (97.2%)	
Oui	9 (2.7%)	1 (3%)	10 (2.8%)	
<b>Allergie aux moisissures</b>				1
Non	318 (96.7%)	32 (97%)	350 (96.7%)	
Oui	11 (3.3%)	1 (3%)	12 (3.3%)	

Tableau 12 : Comparatif des deux groupes pour les variables qualitatives en rapport avec une pathologie concomitante, partie 1

	Absence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=329	Existence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=33	Total N=362	<i>pvalue</i>
<b>Profil atopique</b>				0,63
Non	242 (73.6%)	23 (69.7%)	265 (73.2%)	
Oui	87 (26.4%)	10 (30.3%)	97 (26.8%)	
<b>Asthme</b>				0,23
Non	295 (89.7%)	32 (97%)	327 (90.3%)	
Oui	34 (10.3%)	1 (3%)	35 (9.7%)	
<b>Antécédent familial d'allergie à un antibiotique</b>				0,28
Non	307 (93.3%)	29 (87.9%)	336 (92.8%)	
Oui	22 (6.7%)	4 (12.1%)	26 (7.2%)	
<b>Pathologies cutanées pré-existantes</b>				
<b>Troubles cutanés</b>				0,40
Non	251 (76.3%)	23 (69.7%)	274 (75.7%)	
Oui	78 (23.7%)	10 (30.3%)	88 (24.3%)	
<b>Peau atopique</b>				0,11
Non	283 (86%)	25 (75.8%)	308 (85.1%)	
Oui	46 (14%)	8 (24.2%)	54 (14.9%)	
<b>Xérose cutanée diffuse</b>				0,51
Non	302 (91.8%)	29 (87.9%)	331 (91.4%)	
Oui	27 (8.2%)	4 (12.1%)	31 (8.6%)	
<b>Peau hyper réactive</b>				0,22
Non	314 (95.4%)	30 (90.9%)	344 (95%)	
Oui	15 (4.6%)	3 (9.1%)	18 (5%)	
<b>Eczéma</b>				0,34
Non	318 (96.7%)	31 (93.9%)	349 (96.4%)	
Oui	11 (3.3%)	2 (6.1%)	13 (3.6%)	
<b>Eczéma de contact</b>				1
Non	326 (99.1%)	33 (100%)	359 (99.2%)	
Oui	3 (0.9%)	0	3 (0.8%)	
<b>Urticaire</b>				1
Non	320 (97.3%)	32 (97%)	352 (97.2%)	
Oui	9 (2.7%)	1 (3%)	10 (2.8%)	
<b>Sensibilité aux aliments histamino-libérateurs</b>				1
Non	326 (99.1%)	33 (100%)	359 (99.2%)	
Oui	3 (0.9%)	0	3 (0.8%)	
<b>Angio-œdème héréditaire</b>				1
Non	327 (99.4%)	33 (100%)	360 (99.4%)	
Oui	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	
<b>Angio-œdème avec bilan négatif</b>				0,25
Non	327 (99.4%)	32 (97%)	359 (99.2%)	
Oui	2 (0.6%)	1 (3%)	3 (0.8%)	

Tableau 13 : Comparatif des deux groupes pour les variables qualitatives en rapport avec une pathologie concomitante, partie 2

### 3.3.3 Comparaison de la réaction clinique suspecte d'allergie à un antibiotique

Il existe une différence entre les deux groupes pour l'âge lors de la réaction suspectée allergique (tableau 14). Les enfants étaient significativement plus âgés dans le groupe allergique lors de la réaction allergique (médiane à 5 ans [3,5-7,5], 2 [1-5],  $p = 0,0005$ ).

L'existence d'une desquamation des extrémités était statistiquement différente entre les deux groupes. Ce symptôme semblerait orienter vers une allergie à l'antibiotique (3 (9,1%),  $pvalue=0,0007$  versus 0,  $pvalue = 0,0007$ ).

Les symptômes tels qu'une éruption cutanée, un œdème, un prurit et une urticaire ne présentent pas de différence statistique entre les deux groupes (tableau 15).

La présence de symptômes respiratoires, digestifs ou de fièvre n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (tableau 16).

L'analyse des caractéristiques concernant la résolution des symptômes n'a pas révélé de différence entre les deux groupes (tableau 16).

	Absence d'une allergie Vraie à l'antibiotique: N=329	Existence d'une allergie Vraie à l'antibiotique: N=33	Total N=362	pvalue
<b>Age lors du test</b>				0,13
Nombre	315	33	348	
Mediane	5	6	5	
IQR (q1;q3)	2 ; 9	5 ; 9	3 ; 9	
Ecart-type (min;max)	1 ; 17	0 ; 17	0 ; 17	
Inconnu	14	0	14	
<b>Age lors de la réaction allergique</b>				<b>0,0005</b>
Nombre	224	24	248	
Mediane	2	5	3	
IQR (q1;q3)	1 ; 5	3.5 ; 7.5	1 ; 5	
Ecart-type (min;max)	0 ; 17	1 ; 17	0 ; 17	
Inconnu	105	9	114	

Tableau 14 : Comparatif des deux groupes pour les variables quantitatives

Tableau 15 : Comparatif des deux groupes pour les variables qualitatives relatives à la réaction allergique, partie 1

	Absence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=329	Existence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=33	Total N=362	<i>p</i> value
<b>Réaction allergique</b>				
<b>Délai entre la réaction allergique et la réalisation du bilan</b>				<b>0,025</b>
Entre 1 semaine et 6 mois	80 (36%)	15 (62.5%)	95 (38.6%)	
Entre 7 et 24 mois	65 (29.3%)	6 (25%)	71 (28.9%)	
Supérieur à 2 ans	77 (34.7%)	3 (12.5%)	80 (32.5%)	
Inconnu	107	9	116	
<b>Présence de symptômes cutanés</b>				1
Non	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	
Oui	292 (88.8%)	33 (100%)	325 (89.8%)	
Inconnu	36 (10.9%)	0	36 (9.9%)	
<b>Éruption cutanée érythémateuse</b>				0,69
Non	59 (17,9%)	5 (15.2%)	73 (20.2%)	
Oui	270 (82,1%)	28 (84.8%)	289 (79.8%)	
<b>Prurit</b>				0,06
Non	195 (59.3%)	14 (42.4%)	209 (57.7%)	
Oui	134 (40.7%)	19 (57.6%)	153 (42.3%)	
<b>Éruption urticarienne</b>				0,98
Non	194 (66.4%)	22 (66.7%)	216 (66.5%)	
Oui	98 (33.6%)	11 (33.3%)	109 (33.5%)	
Missing	37	0	37	
<b>Éruption cutanée maculeuse</b>				0,77
Non	141 (42.9%)	15 (45.5%)	156 (43.1%)	
Oui	188 (57.1%)	18 (54.5%)	206 (56.9%)	
<b>Éruption cutanée papuleuse</b>				0,63
Non	164 (49.8%)	15 (45.5%)	179 (49.4%)	
Oui	165 (50.2%)	18 (54.5%)	183 (50.6%)	
<b>Éruption cutanée vésiculeuse</b>				0,32
Non	326 (99.1%)	32 (97%)	358 (98.9%)	
Oui	3 (0.9%)	1 (3%)	4 (1.1%)	
<b>Type d'éruption cutanée inconnu</b>				0,84
Non	264 (80.2%)	26 (78.8%)	290 (80.1%)	
Oui	65 (19.8%)	7 (21.2%)	72 (19.9%)	
<b>Œdème</b>				0,39
Non	294 (89.4%)	28 (84.8%)	322 (89%)	
Oui	35 (10.6%)	5 (15.2%)	40 (11%)	
<b>Œdème facial</b>				0,22
Non	314 (95.4%)	30 (90.9%)	344 (95%)	
Oui	15 (4.6%)	3 (9.1%)	18 (5%)	
<b>Œdème palpébral</b>				1
Non	320 (97.3%)	32 (97%)	352 (97.2%)	
Oui	9 (2.7%)	1 (3%)	10 (2.8%)	
<b>Œdème labial</b>				0,31
Non	319 (97%)	33 (100%)	352 (97.2%)	
Oui	10 (3%)	0	10 (2.8%)	
<b>Œdème lingual</b>				1
Non	328 (99.7%)	33 (100%)	361 (99.7%)	
Oui	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	
<b>Œdème pharyngé</b>				0,25
Non	327 (99.4%)	32 (97%)	359 (99.2%)	
Oui	2 (0.6%)	1 (3%)	3 (0.8%)	
<b>Œdème extrémités</b>				1
Non	320 (97.3%)	32 (97%)	352 (97.2%)	
Oui	9 (2.7%)	1 (3%)	10 (2.8%)	
<b>Desquamation des extrémités</b>				<b>0,0007</b>
Non	329 (100%)	30 (90.9%)	359 (99.2%)	
Oui	0	3 (9.1%)	3 (0.8%)	

Tableau 16 : Comparatif des deux groupes pour les variables qualitatives relatives à la réaction allergique, partie 2

	Absence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=329	Existence d'une allergie Vraie à l'antibiotique N=33	Total N=362	<i>pvalue</i>
<b>Fièvre</b>				0,48
Non	324 (98.5%)	33 (100%)	357 (98.6%)	
Oui	5 (1.5%)	0	5 (1.4%)	
<b>Symptômes systémiques</b>				1
Non	286 (86.9%)	33 (100%)	319 (88.1%)	
Oui	5 (1.5%)	0	5 (1.4%)	
Inconnu	38 (11.6%)	0	38 (10.5%)	
<b>Symptômes respiratoires</b>				1
Non	290 (88.1%)	33 (100%)	323 (89.2%)	
Oui	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	
Inconnu	37 (11.2%)	0	37 (10.2%)	
<b>Gêne respiratoire</b>				1
Non	327 (99.4%)	33 (100%)	360 (99.4%)	
Oui	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	
<b>Symptômes digestifs</b>				1
Non	279 (84.8%)	32 (97%)	311 (85.9%)	
Oui	13 (4%)	1 (3%)	14 (3.9%)	
Inconnu	37 (11.2%)	0	37 (10.2%)	
<b>Vomissements</b>				0,31
Non	319 (97%)	33 (100%)	352 (97.2%)	
Oui	10 (3%)	0	10 (2.8%)	
<b>Diarrhées</b>				0,38
Non	325 (98.8%)	32 (97%)	357 (98.6%)	
Oui	4 (1.2%)	1 (3%)	5 (1.4%)	
<b>Douleurs abdominales</b>				1
Non	327 (99.4%)	33 (100%)	360 (99.4%)	
Oui	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	
<b>Résolution des symptômes</b>				
<b>Spontanée</b>				0,71
Non	307 (93.3%)	32 (97%)	339 (93.6%)	
Oui	22 (6.7%)	1 (3%)	23 (6.4%)	
<b>Sous anti-histaminiques</b>				0,23
Non	268 (81.5%)	24 (72.7%)	292 (80.7%)	
Oui	61 (18.5%)	9 (27.3%)	70 (19.3%)	
<b>Sous corticoïdes</b>				1
Non	307 (93.3%)	31 (93.9%)	338 (93.4%)	
Oui	22 (6.7%)	2 (6.1%)	24 (6.6%)	
<b>En quelques jours</b>				0,11
Non	283 (86%)	25 (75.8%)	308 (85.1%)	
Oui	46 (14%)	8 (24.2%)	54 (14.9%)	
<b>En quelques heures</b>				0,24
Non	316 (96%)	33 (100%)	349 (96.4%)	
Oui	13 (4%)	0	13 (3.6%)	
<b>Hospitalisation</b>				0,38
Non	325 (98.8%)	32 (97%)	357 (98.6%)	
Oui	4 (1.2%)	1 (3%)	5 (1.4%)	
<b>Inconnu</b>				0,31
Non	92 (28%)	12 (36.4%)	104 (28.7%)	
Oui	237 (72%)	21 (63.6%)	258 (71.3%)	

Le test de tendance de Cochran-Armitage a été utilisé pour analyser la variable « délai d'apparition de la réaction indésirable » après la prise de l'antibiotique suspect (tableau 6 et figure 20). Il ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $pvalue = 0,0806$ ). En revanche, on peut noter une tendance à une réaction retardée après J5 dans le groupe allergique.

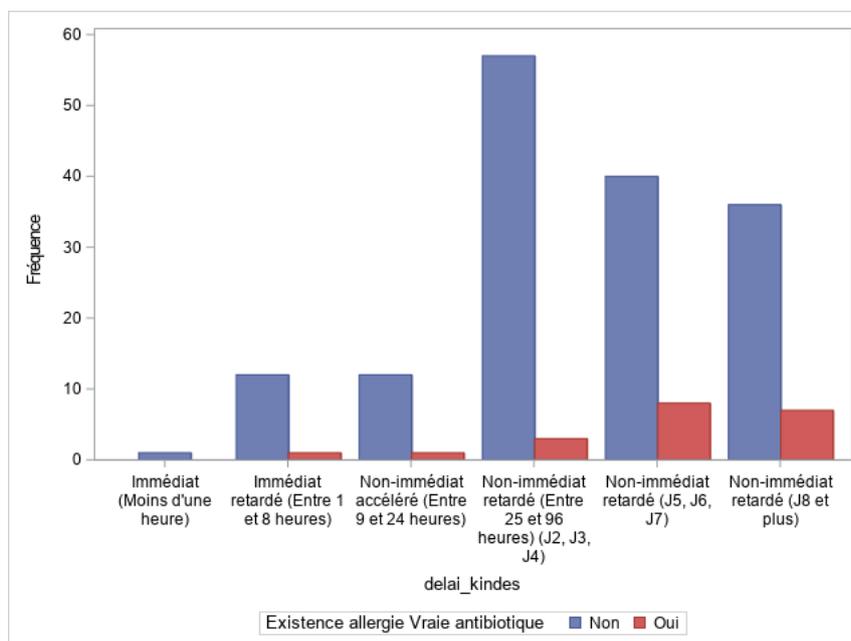


Figure 20 : Distribution des délais d'apparition de la réaction indésirable dans les deux groupes

### 3.3.4 Comparaison des caractéristiques du bilan allergologique

Le bilan allergologique semblerait être plus souvent réalisé entre 1 semaine et 6 mois chez les enfants diagnostiqués allergiques à un antibiotique (15 (62,5%), 80 (36%),  $p = 0,025$ ) (tableau 13). Ce résultat avait été obtenu en effectuant un regroupement au sein des modalités de cette variable. Nous nous sommes aperçus d'une perte d'intérêt clinique liée à l'un des regroupements. Ceci nous a conduit à utiliser un test de tendance de Cochran-Armitage pour vérifier si la distribution des proportions dans chaque catégorie est similaire entre les deux groupes. Le résultat retrouvait une différence significative entre les deux groupes ( $pvalue=0,0059$ ) avec une réalisation du bilan allergologique qui semblerait plus précoce dans le groupe allergique. Les effectifs et pourcentage de chaque catégorie avec le diagramme en barre associé sont présentés dans le tableau 8 et la figure 21.

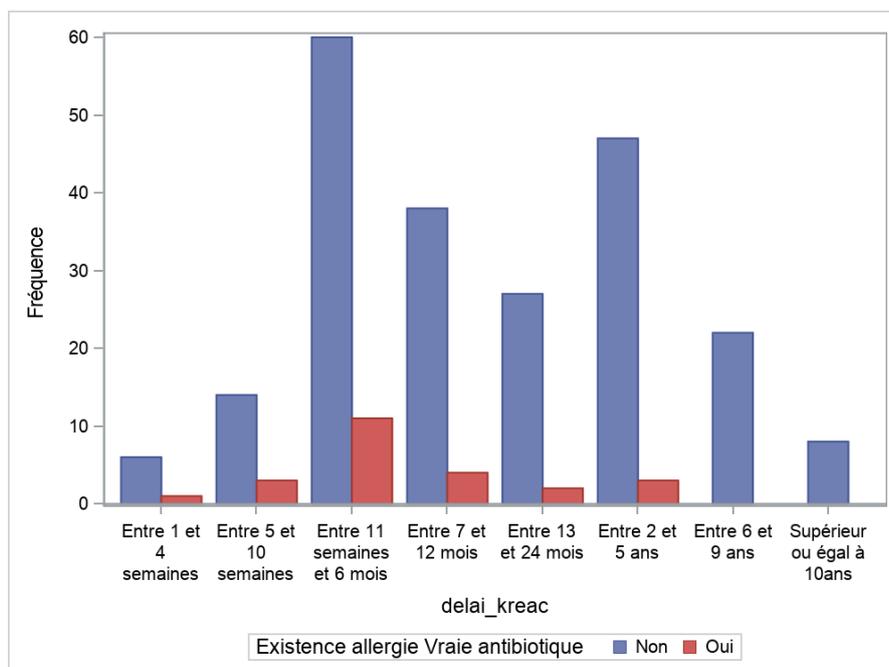


Figure 21 : Distribution des délais de réalisation du bilan allergologique dans les deux groupes.

La comparaison des deux groupes pour chaque antibiotique n'a pas été réalisée à cause d'un nombre de sujets inclus dans l'étude trop faible.

#### IV. DISCUSSION

L'allergie à un antibiotique est un problème de santé rapporté par environ 10% des parents. Une réaction indésirable survenue à la suite d'une prise médicamenteuse est souvent qualifiée d'allergie sans que des investigations supplémentaires ne soient effectuées.

L'allergie à un antibiotique peut être grave mais les conséquences de l'éviction à tort d'un antibiotique utile pour l'enfant sont potentiellement nombreuses et lourdes en termes de santé individuelle et de santé publique. Les réactions allergiques sévères sont rares (moins de 0,004 % de réactions anaphylactiques après prise de pénicilline quel que soit l'âge) (6). La majorité des suspicions allergiques aux antibiotiques de l'enfant correspond à des symptômes cutanés d'apparition tardive et d'aspect varié, rendant le diagnostic difficile. Dans ces situations, le bilan allergologique associant un examen clinique minutieux et des tests allergologiques est actuellement la seule façon d'éliminer une allergie à l'antibiotique.

En réalisant cette étude rétrospective, nous avons voulu vérifier la faible prévalence d'une réelle allergie à un antibiotique. Pour cela nous avons mesurer la proportion des enfants diagnostiqués allergique à un antibiotique après réalisation d'un bilan à l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes. Nous avons complété l'étude en analysant les caractéristiques des enfants allergiques et des enfants non allergiques pour ensuite les comparer et voir si nous pouvions déterminer un profil clinique de l'enfant allergique à un antibiotique.

## 1. Résultats principaux

L'analyse de 367 bilans d'allergie à un antibiotique réalisés entre 2010 et 2019 a pu retrouver une prévalence de l'allergie à un antibiotique égale à 9%. Ce résultat est en adéquation avec notre hypothèse de départ. L'allergie vraie à un antibiotique ne concerne qu'une faible proportion d'enfants suspectés.

L'amoxicilline était l'antibiotique le plus souvent incriminé. Ce résultat était attendu car l'amoxicilline est non seulement l'antibiotique le plus prescrit chez les enfants en France mais il est également le traitement de premier choix des pathologies ORL, principales causes d'infections des enfants (2). Seulement 8% des enfants suspectés allergiques à l'amoxicilline l'étaient réellement.

La proportion d'allergie pour l'association amoxicilline/acide clavulanique, les céphalosporines de 3ème génération (cefepodoxime et cefixime) et les macrolides (josamycine, clarithromycine et azithromycine) était comprise entre 6,3 et 13,3%. Quelle que soit la nature de l'antibiotique, l'allergie vraie que nous avons retrouvée est peu fréquente.

Seul le co-trimoxazole avait une proportion d'allergie à 100% car le seul enfant inclus a été diagnostiqué allergique. L'effectif d'enfants inclus était trop faible pour que l'on puisse conclure individuellement sur cet antibiotique.

### 1.1 Caractéristiques liées à l'enfant

Le sexe, l'atopie, l'existence d'une allergie quelconque, l'asthme ou un antécédent familial d'allergie à un antibiotique ne semblaient pas être des facteurs prédisposants d'allergie à un antibiotique. Ces résultats rejoignent les constatations déjà réalisés dans d'autres études (1,3,22,55).

### 1.2 Réaction clinique faisant suspecter l'allergie

Les symptômes rencontrés concernaient des enfants ayant eu une réaction non sévère et donc éligibles à la réalisation d'un bilan allergologique.

Les signes cutanés étaient au premier plan et concernaient 99,7% des enfants de notre étude. Ils étaient représentés principalement par les éruptions érythémateuses (91,5%) et le prurit (47%)

suivi par les éruptions urticariennes (33,6%) et les angio-oedèmes (13,4%). Cette répartition est similaire à celle retrouvée dans d'autres études sur les HSM de l'enfant (32,56,57) Les signes respiratoires et digestifs étaient plus rares.

Ces symptômes étaient à la fois retrouvés chez les enfants allergiques et chez les enfants non allergiques sans qu'une différence entre les deux groupes ne soient mise en évidence par les analyses statistiques. Pour des symptômes d'allure plus sévère la constatation était la même telle que la présence d'un œdème au niveau du visage, indépendante du résultat des tests. La sensation de gêne respiratoire n'a été retrouvée que chez des patients non allergiques.

Tous les enfants du groupe allergique ont présenté au moins un symptôme cutané (éruption érythémateuse, prurit, œdème ou desquamation) lors de la réaction allergique.

La présence d'une desquamation des extrémités (doigts ou orteils) est le seul signe cutané pour lequel l'analyse comparative a révélé une différence significative entre les deux groupes. Il semblerait être en faveur d'une réaction allergique à un antibiotique car les trois enfants ayant présenté ce signe ont eu un bilan allergologique positif ( $pvalue = 0,0007$ ). Pour les trois enfants, la desquamation était survenue de façon retardée et suivait une éruption érythémateuse. Ceci évoque la séméiologie d'un exanthème maculo-papuleux mais avec la particularité d'une desquamation ne concernant que les doigts ou les orteils. La réaction était indépendante de la molécule car elle a eu lieu après prise d'amoxicilline, de cefpodoxime et d'amoxicilline/acide clavulanique.

Dans l'étude de D.Vyles et al, la desquamation cutanée était considérée comme fort facteur prédictif d'allergie à la pénicilline chez l'enfant (56). La localisation n'était cependant pas précisée.

Concernant l'âge de suspicion d'allergie à un antibiotique, nous constatons qu'il est précoce. Soixante-quinze pourcents des enfants de notre échantillon avaient moins de 5 ans quand la suspicion d'allergie à un antibiotique a été posée. Ce même constat avait été fait dans une étude sur la présentation clinique de la suspicion allergique à la pénicilline chez l'enfant (56). Notre étude a révélé que les enfants du groupe allergique étaient significativement plus âgés lors de la réaction allergique avec une médiane à 5 ans ([3,5-7,5], 2 [1-5],  $p = 0,0005$ ). Un jeune âge semble plutôt orienter vers une réaction de mécanisme non immunologique.

L'allergie aux antibiotiques chez l'enfant répond préférentiellement à un mécanisme de type IV de la classification de Gell et Coombs (22,57). Dans notre étude, les réactions suspectant l'allergie étaient majoritairement de type retardé avec 85% de manifestations cliniques à partir du deuxième jour de la prise de l'antibiotique. Une tendance à une réaction d'hypersensibilité après le cinquième jour a été relevée dans le groupe des enfants allergiques (*pvalue* = 0,08). Un seul enfant du groupe allergique avait présenté une réaction entre 1 et 8 heures suivant la prise médicamenteuse et son diagnostic d'allergie a été porté par un TP positif.

### 1.3 Le bilan allergologique

Il est intéressant de constater que les tests allergologiques ont été majoritairement effectués dans les délais préconisés, soit entre cinq semaines et un an suivant la réaction suspecte (36,2% sur les 367 bilans analysés et 53,2 % sur les 250 patients pour qui l'information était connue).

L'analyse comparative des deux groupes a retrouvé que le bilan allergologique semblait être réalisé plus précocement dans le groupe allergique (*pvalue* = 0,0059).

Nous avons évoqué le risque de survenue de résultats faux positifs lorsque les tests allergologiques étaient réalisés trop tôt. Cette question pourrait se poser pour un seul enfant du groupe allergique qui avait en effet été testé moins d'un mois après sa réaction allergique. Pour les autres enfants, notre analyse n'a pas réussi à mettre en évidence une raison pour laquelle les enfants allergiques avaient pu consulter plus tôt, que ce soit par leur profil médical ou par la présentation clinique de leur réaction.

Par contre, le risque de faux négatifs par des tests allergologiques trop tardifs semble relativement faible car les travaux sur le sujet suggèrent que la mémoire immunitaire est conservée tardivement pour les réactions d'HSM de type IV, mécanisme immunologique le plus fréquent chez l'enfant (21).

Le diagnostic d'allergie a été établi par un TP positif dans 91% des cas, confirmant un mécanisme immunitaire retardé plus fréquent.

Seulement trois enfants sur 33 ont présenté un test cutané positif, IDR à lecture immédiate dans les trois cas, alors que la clinique suspectait une HSM retardée.

## 2. Comparaison avec la littérature

### 2.1 Prévalence de l'allergie vraie

La littérature s'accorde sur le fait que l'allergie à un antibiotique est rare et qu'elle est souvent sur-diagnostiquée.

Les études épidémiologiques chiffrant l'allergie chez l'enfant après des tests allergologiques complets sont peu fréquentes. Dans notre étude, la proportion d'enfants réellement allergiques est estimée à 9% sans distinguer le type d'antibiotique ni le type de mécanisme immunologique, immédiat ou retardé.

La plupart des études se concentrent sur l'allergie aux bêta-lactamines. Les enfants de notre échantillon allergiques à la famille des bêta-lactamines étaient évalués à 8,4% (n=31) et avaient une allergie à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline/acide clavulanique, au cefpodoxime ou au cefixime.

Parmi les études chez les enfants, le Dr Ponvert C. et al retrouvaient une proportion d'allergie aux bêta-lactamines de 15,9% après des tests auprès de 1431 enfants tandis que le Dr Torres M.J et al retrouvaient 7,9% d'enfants allergiques sur les 783 testés (22,57). Dans les deux cas, les HSM étaient majoritairement de mécanisme retardé (entre 78 et 85,5%).

La prévalence de l'allergie aux bêta-lactamines tout âge confondu serait estimé à 13-14 % (3).

Moins d'études prennent en compte tous les antibiotiques comme Rebelo Gomes E. et al dont les résultats faisaient état de 7,6% d'enfants allergiques parmi les suspicions (58).

Les données de la littérature sur les autres antibiotiques sont rares car ils sont moins prescrits chez l'enfant. Dans le cas des macrolides, la prévalence des allergies présumées est estimée entre 0,07 et 0,7% parmi les suspicions d'hypersensibilités aux médicaments (1,32). Elles sont par ailleurs rarement confirmées. Dans notre étude, 1 seul enfant s'est avéré allergique à la josamycine (0,3%) parmi seize suspicions d'allergie aux macrolides (6,3%).

Il en est de même pour les sulfamides dont la prévalence des hypersensibilités présumées sont estimées entre 0,2 et 8,5% (1,32). Le seul enfant testé pour le co-trimoxazole s'est avéré positif dans notre étude (0,3%).

## 2.2 Diagnostic de l'allergie à un antibiotique

### 2.2.1 L'interrogatoire

L'interrogatoire est une étape cruciale dans la prise en charge de la pathologie allergique.

Dans une étude anglaise, le diagnostic d'allergie à la pénicilline avait pu être infirmé chez 40% des patients étiquetés allergiques par récupération d'informations auprès du patient et de son médecin traitant. 20% d'entre eux s'étaient déclarés allergiques alors qu'ils avaient repris de la pénicilline ultérieurement sans incident (59).

Une telle efficacité est limitée en pratique. Les informations recueillies par le médecin généraliste ne sont pas toujours suffisantes pour infirmer ou confirmer l'allergie. Les patients évoquent souvent une réaction ancienne qu'ils ne peuvent décrire par manque de souvenir. Le doute sur la nature de l'évènement subsiste et peut mettre le praticien en difficulté dans son diagnostic. Nous avons pu remarquer cela lors de notre recueil de données. Dans de nombreux courriers, les informations concernant la réaction clinique étaient pauvres. Parfois le seul élément était « réaction cutanée », sans notion chronologique précise. Les médecins généralistes adressent majoritairement leurs jeunes patients au Dr Montagut pour éclairer ces situations douteuses et permettre un diagnostic précis d'allergie à l'antibiotique.

De plus, la question de l'allergie à un médicament est généralement soulevée dans le cadre d'une consultation pour un autre motif. Le temps de consultation se retrouve limité pour garantir une anamnèse précise. Ce manque de temps est régulièrement souligné par les médecins généralistes interrogés dans diverses études (8,9). La nécessité d'une consultation dédiée pour informer et éduquer le patient est évoquée dans un article étudiant la conduite des médecins face à l'allergie médicamenteuse (53).

### 2.2.2 L'examen clinique

Les manifestations cliniques les plus courantes de l'hypersensibilité médicamenteuse sont cutanées avec, par ordre de fréquence, les éruptions érythémateuses diverses, le prurit, l'urticaire et les angio-œdèmes. Diverses études retrouvent des proportions similaires à la nôtre (3,56,60).

Chez l'enfant, les éruptions cutanées sous antibiotiques sont fréquentes et ne relèvent pas automatiquement d'un mécanisme allergique (32,61). Elles seraient liées le plus souvent à l'interaction de plusieurs facteurs entraînant des réactions au niveau des acteurs de l'immunité

innée et de l'inflammation (mastocytes, cyclo oxygénases, enzyme de conversion de l'angiotensine...). Les mécanismes ne sont pas encore complètement expliqués mais l'association d'une fièvre, d'une infection (en particulier virale), d'une fatigue et/ou d'un ou plusieurs médicaments favorisent l'apparition de réaction cutanée telle que des urticaires, des angio-œdèmes ou éruptions maculo-papuleuses. En principe, les symptômes surviennent à distance de la prise du médicament et sans manifestation systémique, en opposition avec les urticaires et angio-œdèmes répondant à un mécanisme allergique de type I (7).

Dans l'étude de Caubet J-C et al, la majorité des enfants qui s'étaient présentés aux urgences pour une suspicion d'allergie à la pénicilline devant une urticaire ou une éruption maculo-papuleuse avait été testé positif à une infection virale et négatif au test de réintroduction orale à la pénicilline (36).

Ces réactions d'hypersensibilités médicamenteuses miment les allergies vraies et compliquent leur diagnostic par l'examen clinique seul.

Il ne faut pas oublier que la prescription d'antibiotique peut être associée à d'autres médicaments tels que des antipyrétiques ou anti-inflammatoires pouvant eux aussi être responsables d'allergie vraie chez l'enfant. Dans certaines situations, il est nécessaire de compléter le bilan en testant également ces molécules car les manifestations cliniques ne permettent pas de distinguer le médicament en cause.

### 2.3 Recherche de facteurs prédictifs d'allergie dans la littérature

Selon les résultats de notre étude, la desquamation des extrémités orienterait vers une réaction d'origine allergique et les réactions chez les plus jeunes enfants, notamment les nourrissons, sembleraient être plutôt non allergiques. Mais l'analyse comparative n'a pas permis d'établir un profil type de l'enfant allergique.

D'autres études ont cherché à distinguer des signes cliniques capable d'orienter vers une forte ou faible probabilité allergique à l'antibiotique. C'est notamment le cas des deux travaux réalisés par le Dr Vyles D et al. auprès d'enfants déclarés allergiques à la pénicilline pris en charge aux urgences pédiatriques (56,60). Les critères de faible et de forte probabilité d'allergie comprenaient les symptômes listés dans le tableau suivant (tableau 17) :

Symptômes à faible probabilité d'allergie à la pénicilline	Symptômes à forte probabilité d'allergie à la pénicilline
Éruption cutanée non urticarienne ou non spécifique Urticaire Prurit Nausée Vomissement Diarrhée Écoulement nasal Toux Maux de tête Étourdissement Antécédent familial d'allergie à la pénicilline	Gonflement du visage Difficulté à respirer Gonflement des lèvres Respiration sifflante Gonflement de la gorge Peau qui pèle Lésions bulleuses dans la bouche Chute de la tension artérielle

Tableau 17 : Proposition de symptômes dits à faible risque et à haut risque par D.Vyles et al (56,60).

Dans la première étude, les enfants déclarés allergiques à la pénicilline avaient présenté pour la majorité (76%) un symptôme à faible risque d'allergie (56). La seconde étude a consisté en la réalisation d'un bilan allergologique (test cutanés et test de provocation) chez cents enfants présumés allergiques à la pénicilline sur des symptômes à faible risque (60). 100% de ces enfants ont eu un bilan négatif et l'allergie à la pénicilline a pu être récusée. Nous avons appliqué ces critères diagnostiques à la population de notre étude : sur les 212 enfants suspectés allergiques à la pénicilline ayant présenté uniquement des symptômes à faible risque, 16 d'entre eux (7,5%) se sont avérés allergiques à la pénicilline après le bilan allergologique. 73% des enfants réellement allergiques à la pénicilline dans notre étude avaient présenté uniquement des symptômes qualifiés à faible risque. La faible puissance de l'étude de D.Vyles et al peut expliquer ces différences. L'application de ces critères diagnostiques ne paraît pas permettre une réintroduction sans risque de la pénicilline chez un enfant sans bilan allergologique préalable.

Ces recherches et notre étude montrent la encore la difficulté diagnostique de la vraie allergie à l'antibiotique, en particulier chez l'enfant. Les tests allergologiques ont une place importante dans le diagnostic.

### 3. Forces et limites

#### 3.1 Population de l'étude

Cette étude est intéressante car les évaluations épidémiologiques de l'allergie médicamenteuse chez l'enfant sont peu fréquentes, et notamment en France.

La taille de l'échantillon correspondait aux estimations que nous avons faites.

La population de l'étude était majoritairement représentée par des garçons (55%), en accord avec le sex ratio chez l'enfant (62).

Un antécédent d'allergie, toutes causes confondues, était signalé pour 20% des enfants. Ce chiffre est inférieur à la moyenne de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) estimant la prévalence de la pathologie allergique entre 25 et 30% dans la population (63). Chez les moins de 15 ans, elle est évaluée à 30% (64).

Par contre, la proportion d'enfants avec une allergie alimentaire était plus importante, à 12,1%, que les données habituellement retrouvées (entre 5 et 7% d'allergie alimentaire chez l'enfant (63,64)). La consultation pour une suspicion d'allergie à un antibiotique avait pu être favorisée chez des enfants présentant déjà un suivi allergologique régulier.

La proportion de patients asthmatiques est quant à elle similaire avec 9,7 % d'asthmatiques dans notre échantillon pour une estimation entre 7 et 10% selon l'INSERM (63).

#### 3.2 Réalisation de l'étude

L'étude était monocentrique et ne concernait que les enfants ayant réalisé un bilan d'allergie à un antibiotique à l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes.

Un autre biais de sélection plausible est l'inclusion des patients seulement si la fiche de surveillance au domicile avait été retournée. Ce critère était indispensable pour s'assurer de l'absence d'une réaction de type retardé mais a conduit à la non-inclusion de nombreux patients. Nous pouvons penser que ce manque d'information concernait majoritairement des enfants

n'ayant eu aucune réaction et qui aurait donc été diagnostiqués non allergiques. Notre hypothèse est qu'un enfant qui va bien ne motive pas les parents à recontacter le service et qu'ils oublient de retourner le document. Dans ce cas c'est plutôt le médecin traitant qui est tenu informé de l'évolution au domicile.

La nature rétrospective de l'étude par lecture de courriers médicaux peut créer un biais d'information. Les données cliniques sont recueillies par un premier médecin qui adresse l'enfant au Dr Montagut ou bien à un allergologue de ville lequel l'adresse secondairement au Dr Montagut. La répétition des interrogatoires favorise la perte d'information ou leur déformation.

Il peut exister un biais d'interprétation lors du recueil de données. Pour limiter ce problème, une seule personne, moi-même, a effectué le recueil au sein des courriers. Il a été recommencé sur l'ensemble des dossiers chaque fois qu'une donnée importante apparaissait et méritait une modification du questionnaire. Les syndromes cutanés que nous retrouvions tels que « exanthème subit », « exanthème morbilliforme » ou « urticaire » ont été recueillis selon leurs caractéristiques séméiologiques. L'« exanthème subit » et l'« exanthème morbilliforme » ont ainsi été détaillés en « éruption érythémateuse maculo-papuleuse » et l'« urticaire » en « éruption érythémateuse maculo-papuleuse prurigineuse avec œdème cutané superficiel ». Nous avons par contre créé un item « urticaire » en plus dans le questionnaire.

### 3.3 Résultats

La prévalence de l'allergie vraie est concordante avec l'hypothèse que nous avons faite.

Le recueil de données a été confronté à de nombreuses informations manquantes dans les courriers qui ont pu limiter la puissance de certains résultats.

L'analyse des résultats a été recommencé plusieurs fois en raison de réception très tardive de courriers NPAI nécessitant l'exclusion des patients concernés.

Le faible effectif dans la population allergique a limité l'analyse comparative des groupes d'enfants allergiques et non allergiques. La réalisation d'une analyse multi-variée, classiquement utilisée

pour déterminer des profils cliniques, n'a pas pu être appliquée en raison du nombre insuffisant de sujets dans le groupe allergique.

#### 4. Perspectives pour la pratique du médecin généraliste

##### 4.1 Bon usage des antibiotiques

Les médecins généralistes sont les médecins les plus consultés chez les moins de 15 ans, même si une préférence pour le pédiatre semble être présente pour les nourrissons (65).

Ils sont particulièrement exposés à la prise en charge des pathologies infectieuses infantiles, aux prescriptions antibiotiques qui peuvent en découler et à leurs effets indésirables éventuels.

La volonté d'un bon usage des antibiotiques est bien présente. Dans l'article étudiant les conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses, il est question d'éviter le doute d'une réaction allergique en adoptant une prescription médicamenteuse raisonnée, notamment en évitant la prescription d'antibiotique devant une pathologie virale (53). Quelques améliorations paraissent encore nécessaires car les pathologies virales représentaient 10% des motifs de prescription de l'antibiotique dans notre étude.

##### 4.2 Limiter les freins au bilan allergologique

Tout âge confondu, les médecins généralistes estimeraient rencontrer sept patients avec un problème d'hypersensibilité au médicament par mois dont 20% de ces situations poseraient des problèmes de prise en charge (8). Malgré ce constat, le travail de Huynh V-A et al sur la pratique des médecins généralistes de la région Rhône-Alpes face à l'allergie médicamenteuse révélait un nombre important de médecins généralistes n'adressant pas leur patient pour un bilan allergologique (environ 45%) (8).

Nous n'avons pas connaissance des chiffres concernant les médecins généralistes de la région Occitanie, néanmoins l'étude qualitative du Dr Kinné (9) soulignait l'hétérogénéité de la conduite des omnipraticiens face à la suspicion d'allergie à un antibiotique chez l'enfant.

Une des raisons à l'abstention d'avis allergologique évoquée dans ces travaux est l'âge trop jeune de l'enfant pour réaliser un bilan (9). Cette crainte n'est pas justifiée car l'avantage du bilan

allergologique est qu'il peut être réalisé chez le nourrisson. L'âge de l'enfant ne doit pas être un frein à l'envoi chez l'allergologue. Bien au contraire, la moindre suspicion d'allergie à l'antibiotique doit être investiguée au plus tôt pour éviter une éviction à tort d'une molécule facile d'accès telle que la pénicilline et éviter les difficultés thérapeutiques avec des molécules moins efficaces ou moins bien tolérées. Dans notre étude, le plus jeune enfant avait 10 mois lors de ses tests. Cette information est d'autant plus importante que, selon nos résultats, le jeune âge des patients était plutôt associé à une réaction de mécanisme non immunologique.

La crainte de provoquer une réaction anaphylactique lors des tests allergologiques peut également freiner le médecin généraliste à adresser le patient chez l'allergologue (8,9). La possibilité d'une telle réaction justifie la réalisation des bilans d'allergie à un antibiotique, et particulièrement les tests de provocation, dans des centres habilités, disposant des capacités matérielles et humaines nécessaires pour les prendre en charge. Ces réactions sont très rares et ne devraient pas modifier l'orientation du médecin généraliste (20). La majorité des études évaluant le TP révèlent une bonne tolérance dans la population pédiatrique (34). Sur les 367 bilans de notre échantillon, un seul enfant a présenté une réaction anaphylactique à la suite du TP avec érythème diffus puis somnolence et tachycardie de résolution favorable.

Malgré quelques avis divergents soulignés précédemment, les médecins généralistes étaient les premiers orienteurs chez l'allergologue dans notre étude.

#### 4.3 Améliorer le lien entre les médecins généralistes et les allergologues

Le nombre de consultation par an dans l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes pour un bilan d'allergie à un antibiotique a augmenté exponentiellement depuis son ouverture en 2004. La volonté d'établir un diagnostic précis semble bien présente.

Cette donnée est encourageante mais soulève un autre problème évoqué par les médecins généralistes qui est l'accessibilité aux consultations d'allergologie (8,66). Des délais importants peuvent avoir pour conséquence une absence d'orientation et éviction d'emblée de la molécule ou bien un découragement et un désintérêt des parents (9). L'unité pédiatrique du CHU de Nîmes est l'une des seules à être en mesure de réaliser les tests de réintroduction dans la région gardoise et alentours. Seuls le CHU de Montpellier et depuis peu le centre hospitalier de Bagnols sur Cèze

réalisent également ces tests. Les délais de consultation d'allergologie, tous motifs allergiques confondus, au CHU de Nîmes sont actuellement de 6 à 8 mois. Une fiche de liaison pédiatrique (annexe 1) a été créée pour permettre une prise de contact directe entre le professionnel de santé suspectant l'allergie et le Dr Montagut. Grâce à cette fiche, le bilan peut être organisé d'emblée en HDJ, sans consultation préalable, et diminue le délai d'attente à un mois. Ce mode de contact semble être essentiellement connu des pédiatres et des allergologues de la ville de Nîmes. Une meilleure connaissance de ce mode de liaison par les médecins généralistes pourrait améliorer l'orientation de leurs jeunes patients suspects d'allergie à un antibiotique et favoriser la communication entre allergologues et médecins généralistes.

#### 4.4 Rôle du patient

La lutte pour le bon usage des antibiotiques a intégré depuis quelques années la participation de la population. Une meilleure compréhension de la pathologie allergique pourrait aider à limiter le mésusage des antibiotiques.

La suspicion d'allergie médicamenteuse pourrait être valorisée par une consultation dédiée où le médecin généraliste associerait la délivrance d'une information au patient et un examen clinique complet pour évaluer la nécessité d'un bilan allergologique.

## V. CONCLUSION

Notre étude a montré que l'allergie vraie à un antibiotique est rare avec seulement 9% d'enfants réellement allergiques parmi les suspectés.

Cependant elle n'a pas permis de mettre en évidence un profil type de l'enfant allergique à un antibiotique.

La plupart des réactions d'hypersensibilités médicamenteuses correspondent à des réactions de mécanisme non immunologique qui miment une réaction d'hypersensibilité allergique. Le diagnostic clinique de l'allergie à un antibiotique est ainsi difficile en raison d'une présentation clinique peu spécifique associée à une anamnèse souvent incomplète. Dans ces situations douteuses, le bilan allergologique est nécessaire pour faire le diagnostic.

La surestimation de l'allergie est un problème de santé publique et de santé individuelle pouvant entraîner une utilisation inadaptée des antibiotiques. Le risque pour l'enfant est d'être considéré allergique à un antibiotique à tort et être privé tout au long de sa vie d'une antibiothérapie efficace moins pourvoyeuse d'effets indésirables.

La majorité des enfants ont été adressés en consultation d'allergologie par leur médecin généraliste. La connaissance des résultats de ce travail peut être un moyen de revaloriser le diagnostic réel de l'allergie auprès des médecins généralistes et continuer à encourager l'avis allergologique déjà suscité par bon nombre d'entre eux. La prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques chez l'enfant dans la région pourrait être améliorée par une meilleure connaissance de la fiche de liaison créée pour faciliter les échanges entre praticiens de ville et le service d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes.

Par ailleurs, une étude à plus grande échelle pourrait être intéressante pour appuyer les résultats de ce travail.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61.
2. Synthèse consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2018 [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/synthese\\_consommation\\_dantibiotiques\\_en\\_secteur\\_de\\_ville\\_web.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/synthese_consommation_dantibiotiques_en_secteur_de_ville_web.pdf)
3. Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux bêtalactamines. *Archives de Pédiatrie*. juill 2003;10(7):658-65.
4. Branellec A, Thomas M, Fain O, Kettaneh A, Stirnemann J, Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *La Revue de Médecine Interne*. 1 avr 2008;29(4):271-6.
5. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of  $\beta$ -lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*. nov 2007;0(0):185-90.
6. Amsler E, Soria A. Allergies aux bêtalactamines. *La Revue de Médecine Interne*. 1 nov 2017;38(11):737-48.
7. Jean-François P. Hypersensibilité aux médicaments. *La Revue du Praticien*. 2015;65:23.
8. Huynh V-A, Lungoci E, Nosbaum A, Hacard F, Subtil F, Nicolas J-F, et al. Le médecin généraliste face à la prise en charge de « l'allergie au médicament » : un éclairage sur la pratique actuelle en région Rhône-Alpes, et perspectives d'amélioration. *Revue Française d'Allergologie*. 1 sept 2016;56(5):401-6.
9. Kinne, Mélanie. Approche des pratiques en médecine générale devant une allergie rapportée ou constatée à un antibiotique chez l'enfant. Analyse qualitative thématique avec entretien individuels semi-directifs. [Thèse]. Montpellier; 2016.
10. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. :20.
11. Collège des enseignants de pneumologie sous la direction du Pr Charles H. Marquette. Item 182 Hypersensibilités et allergies respiratoires de l'adulte : aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. In: *Référentiel national du Collège des enseignants de Pneumologie pour la préparation des ECN - 6ème édition*. S-Editions. 2017.
12. Johansson SGO. A Revised Nomenclature for Allergy. *Allergy & Clinical Immunology International - Journal of the World Allergy Organization*. 2002;014(06):279-87.
13. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mai 2004;113(5):832-6.
14. Tonnel A-B. Histoire et allergie. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2014;54(3):170-2.
15. Igea JM. The history of the idea of allergy. *Allergy*. 2013;68(8):966-73.
16. Petit Larousse Illustré. Larousse. 2007.
17. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review. *The Journal of Emergency Medicine*. 1 mai 2012;42(5):612-20.
18. Allergie aux antibiotiques : quand la coupe déborde [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://fmoq-legacy.s3.amazonaws.com/fr/Le%20Medecin%20du%20Quebec/Archives/2000%20-%202009/053-058DrParadis0509.pdf>
19. Demoly P, Bencherioua AM, Kvedariene V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al.

- Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 juin 2000;40(4):494-9.
20. Barning C, et al. Recommandations de la Société Française d'allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour. *Rev Fr Allergol*. 2017;
  21. Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. janv 2006;46(1):14-28.
  22. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Bourgeois ML, 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. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(4):411-8.
  23. Demoly P. Controverse : les tests de provocation médicamenteux assurent toujours le diagnostic d'allergie médicamenteuse. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 avr 2007;47(3):240-3.
  24. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Dosage\\_IgE\\_synth.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_synth.pdf)
  25. Gouitaa M. Controverse : le TPO est indispensable au diagnostic de l'allergie aux médicaments. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2012;52(3):177-80.
  26. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-63.
  27. Bousquet P-J, Rance F, Deschildre A, de Blay F, Lefrant J-Y, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 juin 2007;47(4):323-32.
  28. Raffard M, Partouche H. *Allergologie en pratique*. EMC - Traité de médecine AKOS. janv 2008;3(1):1-9.
  29. Minh H-BC, Demoly P. Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. :12.
  30. Park JS, Suh DI. Drug Allergy in Children: What Should We Know? *Korean J Pediatr* [Internet]. 12 nov 2019 [cité 17 avr 2020]; Disponible sur: <http://kjp.or.kr/journal/view.php?doi=10.3345/kjp.2019.00675>
  31. Netgen. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-382/Formes-severes-d-hypersensibilite-medicamenteuse-retardee>
  32. Ponvert C, Bourrier T. Les réactions « allergiques » aux médicaments anti-infectieux chez l'enfant (revue générale). *Revue Française d'Allergologie*. 1 mars 2018;58(2):92-100.
  33. Netgen. Allergies aux bêtalactamines chez l'enfant [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-154/Allergies-aux-betalactamines-chez-l-enfant>
  34. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics* [Internet]. 1 mai 2018 [cité 19 avr 2020];141(5). Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/141/5/e20172497>
  35. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2015 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse, aux excipients et contaminants, et aux venins et salives d'insectes (Une revue de la littérature internationale 2015). *Revue Française d'Allergologie*. 1 déc 2016;56(7):579-602.
  36. Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 2011;127(1):218-22.

37. Dr Ruppé Etienne. Les Antibiotiques C'est La Panique. Quae. 2018.
38. La consommation d'antibiotiques en France en 2016 [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibio\\_nov2017.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibio_nov2017.pdf)
39. SPF. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: </import/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-une-menace-mondiale-des-consequences-individuelles>
40. Les antibiotiques considérés comme « critiques » : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
41. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours)
42. Prévention antenatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention\\_antenatale\\_du\\_risque\\_infectieux\\_bacterien\\_-\\_rec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf)
43. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding  $\beta$ -lactams in patients with  $\beta$ -lactam allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 2016;137(4):1148-53.
44. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 18 janv 2018;66(3):329-36.
45. Santé O mondiale de la. Liste OMS des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA). 2019 [cité 22 août 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325035>
46. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon J-AR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med*. 7 juill 2017;14(7):e1002344.
47. Solensky R. A novel approach to improving antibiotic selection in patients reporting penicillin allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 oct 2015;115(4):257-8.
48. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* [Internet]. 27 juin 2018 [cité 3 oct 2019];361. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019853/>
49. Solensky R. Penicillin allergy as a public health measure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 2014;133(3):797-8.
50. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 2014;133(3):790-6.
51. Compagnon L, Bail P, Huez J-F, Stalnikiewicz B, Ghasarossian C, Zerbib Y, et al. Définitions et descriptions des compétences en médecine générale. *Vo l u m e* :8.
52. Boukhitine S. Allergies médicamenteuses dans les cabinets des médecins généralistes libéraux en France : Quelles caractéristiques et quelle prise en charge? [Thèse médicale]. Montpellier; 2017.
53. Ouazana A, François M, Pung R, Dona M, Jami A. Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Étude qualitative. *Revue Française d'Allergologie*. 1 févr 2015;55(1):13-22.

54. Ben Hayoun M, Bourrier T, Pognonec C, Sanfiorenzo C, Marquette CH, Leroy S. Impact du bilan d'allergie aux bêta-lactamines sur les médecins généralistes dans une cohorte de 154 patients. *Revue Française d'Allergologie*. sept 2015;55(5):333-40.
55. Barrionuevo E, Doña I, San Francisco AR, Ruiz MD, Fernandez TD, Montañez MI, et al. Analysis of Hypersensitivity Reactions to Betalactam Antibiotics during a 30 Year Period in a Drug Allergy Unit. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. févr 2017;139(2):AB31.
56. Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-Reported Penicillin Allergy Symptoms in the Pediatric Emergency Department. *Academic Pediatrics*. 1 avr 2017;17(3):251-5.
57. Torres MJ, Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, et al. Diagnostic Evaluation Of Hypersensitivity Reactions To Betalactam Antibiotics In A Large Population Of Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2014;133(2, Supplement):AB262.
58. Gomes ER, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(1):191-8.
59. Vive la clinique : importance de l'interrogatoire pour écarter une « allergie à "la" pénicilline ». *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2015;45(6):239-40.
60. Vyles D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy Testing in Children With Low-Risk Penicillin Allergy Symptoms. *Pediatrics*. 1 août 2017;140(2):e20170471.
61. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous Reactions to Drugs in Children. *Pediatrics*. 1 oct 2007;120(4):e1082-96.
62. Population par sexe et groupe d'âges | Insee [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
63. Allergies, un dérèglement du système immunitaire de plus en plus fréquent [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>
64. Hypersensibilité et allergies chez l'enfant [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/allergies\\_enfant/site/html/1\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/allergies_enfant/site/html/1_2.html)
65. Huit enfants sur dix voient uniquement un généraliste - MG France [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.mgfrance.org/index.php/actualite/profession/540-les-enfants-doivent-pouvoir-choisir-leur-medecin-traitant>
66. Dutitre-Patrao Coralie. L'allergie à la pénicilline, attitude pratique et conséquences. Enquête auprès des médecins généralistes de la Somme. [Diplôme d'état]. [Amiens]: Faculté de médecine d'Amiens; 2016.

## VII. ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de liaison pédiatrique Médecin de Ville – Dr Montagut

Partie A : Recto de la fiche de liaison pédiatrique Médecin de Ville – Dr Montagut

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
GROUPE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE CAREMEAU  
Place du Professeur Robert Debré – 30029 NIMES cedex 9  
HOPITAL DE JOUR PEDIATRIE / Tél 04 66 68 37 29  
SERVICE DE PEDIATRIE ET NEONATOLOGIE

### **FICHE DE LIAISON PEDIATRIQUE POUR ALLERGIE ALIMENTAIRE-MEDICAMENTEUSE-VENIN**

*(une fiche par aliment ou médicament à tester)*

**A TRANSMETTRE à :** Dr MONTAGUT Fabienne – Allergologie Pédiatrique  
PEDIATRIE / Hospitalisation de Jour - Service du Pr TRAN - CHU CAREMEAU 30 029 NIMES Cédex 9  
**Tel :04.66.68.37.29 / Fax : 04.66.68.37.23**

**Nom du patient :** \_\_\_\_\_ Date de naissance : / / - Poids : kg - Taille : cm

Adresse et Téléphone :

Patient adressé par le Docteur :

Type de test demandé :

#### **HISTOIRE CLINIQUE :**

- 1) - **Aliment ou médicament suspecté :**  
- **hyménoptère :**

Quantité ou posologie :

Mode d'administration :

Notion de prise antérieure :



#### **2) Réaction(s) observée(s):**

Choc	
Reaction cutanéomuqueuse	Type :
	Localisation :
Troubles digestifs	
Symptômes respiratoires	
Autres	

#### **3) Chronologie des événements :**

- Date de la réaction :
- Début de la réaction par rapport à la prise de l'aliment ou médicament ou piqûre :
- Durée de la réaction :

- Durée de la réaction :

**4) Traitement de la réaction :**

**5) Eviction actuelle de l'aliment / du médicament : OUI - NON**

**6) Traitements en cours : ( voie orale - voie locale - voie inhalée)**

- Antihistaminique :
- Corticoïde :
- Autres :

**7) Antécédents personnels :**

**8) Antécédents familiaux :**

**9) Tests pratiqués :**

- Prick -Tests :
  - Extrait allergénique
  - Aliment natif
- Tests Intradermiques :
- Patch-tests :
- Test labial :
- Ig E spécifiques :

Annexe 2 : Fiche de protocole des tests allergologiques médicamenteux

**ETIQUETTE  
PATIENT**

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
GROUPE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE CAREMEAU /HdeJ PEDIATRIE  
Place du Professeur Robert Debré – 30029 NIMES cedex 9 - 04 66 68 37 29

DATE :

Poids :

Taille :

<b>TEST DE MEDICAMENTEUX :</b> DONNER 1 DOSE TOUTES LES 15 MINUTES				
<i>HEURE</i>	<i>DOSES</i>	<i>TENSION/POULS</i>	<i>DEBIT DE POINTE Ou SATo2</i>	<i>REACTIONS</i>
<b>Temps zéro</b>	<b>PRICK TEST</b>			A 15 mn :
<b>T : 15mn</b>	<b>I.D.R</b>			
<b>T : 45mn</b>	1 mg			
<b>T : 60mn</b>	2 mg			
<b>T : 1h15</b>	5 mg			
<b>T : 1h30</b>	10mg			
<b>T : 1h45</b>	25 mg			
<b>T : 2h00</b>	50 mg			
<b>T : 2h15</b>	100mg			
<b>T : 2h30</b>	150 mg			
<b>T : 2h45</b>	.....			
<b>T : 3h00</b>	.....			
<b>T: 3h15</b>	surveillance			
<b>T : 3h30</b>	surveillance			
<b>T : 3h45</b>	surveillance			
<b>T : 4h00</b>	surveillance			

Posologie usuelle :

Le patient nous adressera la fiche de surveillance, complétée en fin de semaine.

Annexe 3 : Fiche de suivi au domicile à compléter par les parents

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NIMES**  
**Hôpital CARÉMEAU**

Place du Professeur Robert Debré - 30029 NÎMES CEDEX 9  
 Tél 04 66 68 68 68

**SERVICE DE PEDIATRIE**

Fax : 04 66 68 37 23

Professeur Tu Anh TRAN - Secrétariat 04 66 68 32 86

Pédiatrie A : 04 66.68.32.83 - Pédiatrie B : 04 66.68.32.87

Hospitalisation de jour : 04 66 68 37 29

Nom :  
 Prénom :  
 Âge :  
 Date :

Feuille à remplir et à ramener ou à renvoyer par courrier / fax / Mail  
 la semaine suivant le test

Entourer chaque réaction et noter la date et les remarques éventuelles  
**\*si réaction importante** : consulter le médecin traitant ou nous appeler.

**SURVEILLANCE À DOMICILE APRÈS TEST DE RÉINTRODUCTION  
 PAR VOIE ORALE DE : .....**

	SIGNES	DATE	REMARQUES (durée, intervention du médecin traitant)
<b>P E A U</b>	<b>ROUGEUR</b> - localisée (où ?) - généralisée		
	<b>ÉRUPTION</b> - plaque - bouton - localisée (où ?) - généralisée		
	<b>DÉMANGEAISON</b> - localisée (où ?) - généralisée		
	<b>GONFLEMENT</b> - localisé (où ?) - généralisé		
	<b>AUTRES :</b>		
<b>A U T R E S</b>	<b>FIÈVRE*</b> - Combien ? - Signes associés : - Contexte :		
	<b>TOUX GÈNE RESPIRATOIRE* NAUSÉES* VOMISSEMENTS*</b> - Préciser le nombre de fois :		
	<b>DIARRHÉE*</b> <b>AUTRES</b>		
	NOTES DU MEDECIN s'il y a lieu		

Courrier à retourner à : **Docteur Fabienne MONTAGUT - Consultations Externes de Pédiatrie  
 CHU Carémeau Place du Professeur Robert Debré - 30029 NÎMES Cedex 9**

[fabienne.montagut@chu-nimes.fr](mailto:fabienne.montagut@chu-nimes.fr)



## LETTRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION DESTINEE AU TITULAIRE DE L'AUTORITE PARENTALE DU PATIENT

### Promoteur de l'étude :

CHU de Nîmes  
Place du Professeur Debré  
30029 Nîmes Cedex 09

Etude « PED-ALLERGATB »

### **Prévalence de l'allergie vraie à un antibiotique chez les enfants de 0 à 17 ans adressés en hôpital de jour pédiatrique du CHU de Nîmes pour suspicion d'allergie à un antibiotique**

Version 0.1 du 20/02/2020

Code du protocole : Local/2020/AN-01

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de cette étude d'intérêt public dont le CHU de Nîmes est le promoteur, des données vous appartenant vont être utilisées. Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à contacter le médecin indiqué au bas de cette lettre et de lui poser toutes les questions que vous jugerez utiles.

Votre participation est entièrement volontaire. En l'absence d'un avis contraire de votre part, nous considérerons que vous acceptez que vos données soient utilisées dans le cadre de cette étude. **Dans tous les cas, vous n'aurez nullement besoin de revenir en consultation et vous n'aurez pas besoin de nous fournir de nouvelles informations. Cette étude n'utilisera que les informations que vous aviez déjà fournies lors de votre venue au CHU de Nîmes.**

L'ensemble de l'étude respectera l'anonymat de votre enfant.

#### **PRESENTATION DE LA RECHERCHE**

Au cours de ces dernières années, votre enfant a consulté le **Docteur MONTAGUT**, pour savoir s'il était réellement allergique ou non à un antibiotique. Cette consultation a eu lieu dans le service de consultation/Hôpital de jour d'allergologie pédiatrique entre 2004 et 2019.

Votre enfant avait alors réalisé des tests qui nous ont permis de savoir s'il était réellement allergique ou non.

L'objectif de cette étude est de calculer le nombre d'enfants qui ont présenté des tests positifs et qui sont donc vraiment allergiques à un antibiotique.

Pour aller plus loin, nous essaierons de mettre en évidence des points communs entre les enfants qui étaient allergiques et entre les enfants qui ne l'étaient pas en analysant les symptômes responsables de la suspicion allergique.

### Pourquoi réaliser cette étude ?

Une vraie allergie à un antibiotique est rare. Il est très important d'établir le diagnostic tôt pour ne plus prescrire l'antibiotique en question à l'enfant ou pour éviter, au contraire, une éviction d'un antibiotique à tort. En montrant que l'allergie réelle à un antibiotique est rare chez l'enfant, nous souhaitons encourager les professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres) à orienter leurs jeunes patients vers un allergologue pour réaliser ces tests spécifiques dont votre enfant avait bénéficié avec le Dr MONTAGUT.

A l'heure actuelle, seule la réalisation de ces tests permet d'être certain qu'un enfant est allergique ou non allergique à un antibiotique. Vous l'aviez vous-même compris, les symptômes que votre enfant avait présenté à l'époque, ne permettait pas d'être sûr du diagnostic.

### **DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

Les informations nécessaires à l'étude se trouvent dans les courriers médicaux rédigés par le Dr MONTAGUT. L'étude va donc correspondre à une lecture de ces courriers avec récupération des informations concernant : l'antibiotique incriminé, les tests réalisés, les résultats des tests, les symptômes qu'avaient présentés votre enfant et son âge au moment du test.

Les informations seront anonymes et elles sont recueillies à l'aide d'un logiciel informatique sécurisé. A aucun moment l'identité de votre enfant sera recueillie, ni saisie dans une base de données.

Vous n'aurez pas besoin d'intervenir, les informations que nous utiliserons seront uniquement celles que vous aviez fournies au Dr MONTAGUT.

Grâce à votre collaboration et celle de votre enfant, nous pourrons étudier le plus précisément possible, le nombre d'enfants qui ont eu un test positif d'allergie à un antibiotique. Plus nous pouvons inclure de patients, plus les résultats de l'étude sont fiables et plus nos résultats ont de sens.

De plus, le diagnostic d'allergie à un antibiotique pourrait être plus facile pour le médecin de ville (généraliste ou pédiatre) si nous pouvions mettre en évidence des points communs entre les enfants allergiques d'une part et les enfants non allergiques d'autre part. Comme dit précédemment, les informations qui seront utilisées sont uniquement celles présentes dans les comptes-rendus médicaux du Dr MONTAGUT.

### **POPULATION DE LA RECHERCHE**

La population de l'étude comprend les enfants de 0 à 16 ans qui ont été adressés au Dr MONTAGUT entre 2004 et 2019 pour une suspicion d'allergie à un antibiotique et qui ont réalisés des tests allergiques.

Pour cette étude, environ 250 jeunes patients vont être sollicités.

### **QUELS SONT VOS DROITS ?**

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique des données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs de l'étude. Le responsable du traitement des données est le CHU de Nîmes. Le médecin de l'étude et autres personnels de l'étude recueilleront des informations concernant votre enfant. Ces informations, appelées « Informations personnelles », sont consignées. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies. Afin d'assurer la confidentialité de ces informations personnelles, ni nom ni aucune autre information qui permettrait d'identifier votre enfant directement ne seront saisis. L'identification

se fait uniquement par un code. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse identifier le sujet si nécessaire.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous disposez des droits suivants sur les données que nous collectons dans le cadre de cette étude :

- le droit de demander des informations sur le traitement des données.
- le droit de demander la rectification des données qui concernent votre enfant si celles-ci sont inexactes ou incomplètes. Pendant que nous examinons votre demande, vous avez le droit de limiter le traitement des données,
- le droit de demander à ce que les données vous soient transférées à vous ou à quelqu'un d'autre dans un format couramment utilisé,
- le droit de vous opposer au traitement des données à caractère personnel, à tout moment, sans avoir à justifier votre décision.

Aucune autre donnée ne sera ensuite collectée après manifestation de refus de participation à l'essai.

- Si vous manifestez votre refus de participation à l'essai, vous pouvez demander l'effacement des données déjà collectées s'il n'existe aucune autre exigence légale qui requière leur utilisation. Veuillez noter cependant que les données qui auront été déjà traitées seront conservées pour ne pas rendre impossible ou compromettre la réalisation des objectifs de la recherche (Articles 17.3.c & 17.3.d. du RGPD).

Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude, à l'adresse suivante :

CHU NIMES  
Service recherche Clinique - bat polyvalent - Niveau -1  
Etude PED-ALLERGATB  
place du professeur Debré  
30029 Nimes

Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Les informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur cette maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation des informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU de Nîmes ([dpd@chu-nimes.fr](mailto:dpd@chu-nimes.fr)) ou le médecin de l'étude.

*Nous vous remercions pour votre attention.*

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser au médecin.

### **Nom et coordonnées**

---

Madame Aurélie NOMPEX  
Interne de Médecine Générale

OU

Dr Mélanie KINNE  
Praticien Hospitalier chargé d'enseignement  
CHU de Nîmes  
Mail : MELANIE.KINNE@chu-nimes.fr

**Soyez assuré(e) que votre participation nous est extrêmement précieuse. Nous vous remercions par avance, Madame, Monsieur, de l'aide que vous apportez ainsi à la recherche clinique.**

## *SERMENT*

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## RESUME

**Introduction** : Seulement 10 à 20% des enfants suspectés allergiques à un antibiotique le seraient véritablement. Ce sur-diagnostic est lié à une confusion fréquente avec les réactions d'hypersensibilités de mécanisme non allergique. L'objectif de cette étude est de déterminer la proportion d'enfants allergiques à un antibiotique suite à un bilan réalisé à l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes. L'objectif secondaire est de décrire un profil type de l'enfant allergique à un antibiotique.

**Méthodes** : L'étude rétrospective a inclus les enfants âgées de 0 à 17 ans ayant réalisé un bilan d'allergie à un antibiotique dans l'unité d'allergologie pédiatrique du CHU de Nîmes entre 2010 et 2019.

**Résultats** : 367 bilans ont été analysés. Les enfants étaient principalement adressés par des médecins généralistes pour une allergie à l'amoxicilline. 33 enfants, soit 9%, ont été diagnostiqués allergiques à un antibiotique. Ils étaient plus âgés que les enfants non allergiques ([3,5-7,5], 2 [1-5],  $p = 0,0005$ ). La desquamation des extrémités semblerait en faveur d'une réaction allergique ( $p=0,0007$ ). Un érythème, un prurit et une urticaire étaient les symptômes les plus fréquents. Le sexe, l'atopie, l'asthme, une allergie et un antécédent familial d'allergie à un antibiotique n'étaient pas associés à un risque d'allergie à un antibiotique.

**Conclusion** : Notre faible proportion d'enfants réellement allergiques à un antibiotique concorde avec la littérature. Le bilan allergologique est nécessaire pour les situations cliniques évocatrices d'une allergie. La prise en charge des suspicions d'allergie aux antibiotiques chez l'enfant de la région nîmoise et alentours pourrait être améliorée par diffusion auprès des médecins généralistes de la fiche de liaison déjà existante entre le service d'allergologie et d'autres spécialités extra-hospitalières.

**Mots-clés** : pédiatrie, allergie, hypersensibilité, antibiotique, médecine générale, étude quantitative.



