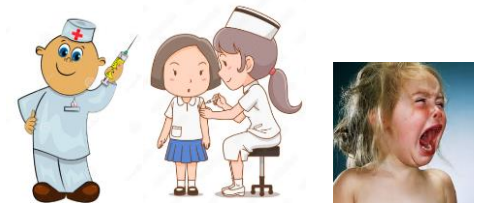


# Exploration des hypersensibilités médicamenteuses chez l'enfant:

*Particularités pédiatriques -  
Ce qu'on peut faire en ville*

Dr Priscille BIERME-NEUVILLE  
PH pneumologie et allergologie pédiatrique  
CHU Lyon- HFME



# Liens d'intérêt

## **Interventions ponctuelles ou participation aux boards scientifiques :**

- Sanofi, Astrazeneca, Stallergènes-Greer, Aimmune, GSK, Novartis, ALK, Mead Johnson, Nestlé Health Science, Novalac
- Aucun en lien avec cette présentation

# Sommaire

- Eruptions cutanées chez l'enfant
- Vignettes cliniques
- Bilan des hypersensibilités chez l'enfant
- Exploration des HS aux bêtalactamines
- Que peut-on faire en ville?
- HS aux AINS chez l'enfant



VS



# Préjugé numéro 784



**Les éruptions cutanées sous médicaments sont toujours allergiques et graves!**





- Suspensions d'allergie à la pénicilline AUTODECLAREES non documentées = fréquentes chez l'enfant
- Bilan diagnostic indispensable pour **confirmer ou infirmer la responsabilité de l'antibiotique**
- **Majorité des cas: simple éruption cutanée induite par un virus**

Impact considérable sur les choix des prescriptions

# Les éruptions sont fréquentes et variées chez l'enfant

*ATB prescrits pour des infections*

*Eruptions sous ATB... ..... en contexte infectieux*

## Urticaire de l'enfant

- Fréquent et bénin le plus souvent
- L'angioœdème du visage sans atteinte laryngée n'est pas un critère de gravité
- Aspect violacé voir ecchymotique et circiné possible qu'il ne faut pas confondre avec un érythème polymorphe
- Aspect de micropapule (< 5 mm) dit de type cholinergique: urticaire physique: eau, froid, soleil
- Urticaire chronique possible chez l'enfant





# Mais toutes les éruptions ne sont pas urticariennes !

Pied main bouche



impetigo



Figure 1. Shows oedema and crusting of the lips with erythematous purpuric macular lesions involving the neck.

eczéma



rougeole



scarlatine

5<sup>ème</sup> maladie



## VIRUS

- Urticaire virale
- Enterovirus (épidémie estivale)
- MNI (EBV)
- Roséole (HSV6)
- Mégalérythème épidémique (parvovirus B19)
- Adenovirus (rougeole, rubeole)
- VIH

Erythème polymorphe



## VASCULARITES

- Œdème aigu hémorragique (visage et extrémités)
- Purpura rhumatoïde
- Kawasaki
- Maladie de système



Messages importants



## 1 ère question: **CHRONOLOGIE**

Quel est le délai de la réaction par rapport à la première prise (et dernière prise) du traitement ?

1-6 heures



Plusieurs jours après

Réaction **immédiate**

Réaction **retardée**



## 2ème question: **RÉACTIONS**

Quel est la nature de la réaction? Eruption cutanée? Signes associés?

**IgE**

autres

**HSI allergique ou non allergique  
ES / éruption virale**

**LT**

autres

**HSR allergique ou non allergique  
ES / éruption virale**



## 3<sup>ème</sup> question: **DURÉE** et **GRAVITÉ**

Quel est la durée et la gravité? / nature des symptômes?/ quelle PEC de cette réaction?

**+ c'est grave + c'est allergique**

Risque anaphylactique

Toxidermie



## 4<sup>ème</sup> question: **EXPLORATIONS**

Faut-il faire un bilan allergologique? Lequel? Où? Réintroduction? Alternatives?



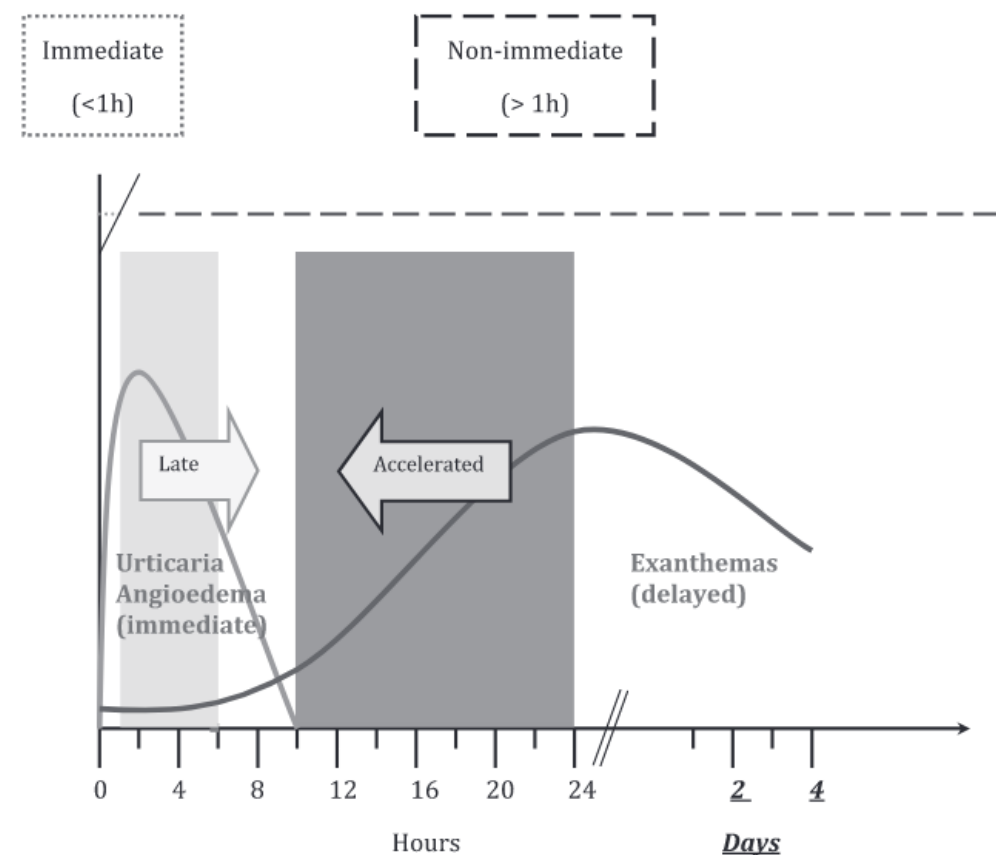
# International Consensus on drug allergy

P. Demoly<sup>1</sup>, N. F. Adkinson<sup>2</sup>, K. Brockow<sup>3</sup>, M. Castells<sup>4</sup>, A. M. Chiriac<sup>1</sup>, P. A. Greenberger<sup>5</sup>, D. A. Khan<sup>6</sup>, D. M. Lang<sup>7</sup>, H.-S. Park<sup>8</sup>, W. Pichler<sup>9</sup>, M. Sanchez-Borges<sup>10</sup>, T. Shiohara<sup>11</sup> & B. Y.-H. Thong<sup>12</sup>

## Réactions adverses aux médicaments

### Nature des symptômes

### Chronologie



### IgE-médiée immédiat < 1 h

- **Cut** : Urticaire, angio-œdème, RCA
- **Respi** : Bronchospasme
- **Dig (+ rare)** : Vomissements/diarrhée
- **Anaphylaxie**

### Médié par LT retardée > 1 h

- **Urticaire**
- **Exanthème maculo-papuleux**
- **Autres : rares**
  - Erythème pigmenté fixe
  - Pseudo maladie sérique
  - Sévère :
    - SSJ/Lyell
    - DRESS
    - PEAG

**Important**

Réaction HS allergique probable  
Risque de refaire une réaction similaire/anaphylaxie

IgE

LT

Autres/non  
spécifique

**RÔLE de l'allergologue:**  
faire la part des choses

ES/intolérance

Réaction cutanée viro-induite



Eruptions virales  
Interaction médicaments/virus (EBV)  
Eruption sans signe de gravité / HS non allergique  
Effets indésirables  
Notion «d'allergie familiale»  
Peur du médicament

Etiquette d'allergie à la Pénicilline

Véritable allergie à la Pénicilline

Suspicion 5-20% de la population générale

Castells al, New Eng J Med 2019

5-10% des enfants présentent un RMP sous Amoxicilline

Solensky R, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000

-> donc **problème de santé publique même si dans l'immense majorité des cas ce n'est pas allergique**



# Véritable allergie aux médicaments rare chez l'enfant



## Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis

E. Rebelo Gomes\*, J. Fonseca<sup>†,‡</sup>, L. Araujo<sup>†</sup> and P. Demoly<sup>§</sup>

CLinExp Allergy 2008

N= 1426 enfants (7.3 ans), cs Hôpital, Portugal  
monocentrique  
Questionnaire parental puis TC+/- TPO  
⇒ Fréquence allergie

BL (52%), non BL (7%), AINS (18%)  
Refus bilan ou exclusion 12

**Réactions adverses souvent rapportés  
HS allergique: rarement retrouvée...**

**1426 enfants**

**143 réactions adverses**

**67**

**3 HSA  
confirmées**

**rapportée**

Prévalence allergie : 0.2%  
Anamnèse évocatrice : 2.7%

# Aide au diagnostic?

## HISTOIRE CLINIQUE:

- Symptomatologie
- Chronologie
- Antécédents

+

littérature

Imputabilité  
intrinsèque

Critères  
d'imputabilité

Imputabilité extrinsèque

## Démonstration

(tests cutanés, tests  
biologiques, TPO)

Eviction /  
alternatives/  
désensibilisation

Pas d'allergie/ pas  
d'éviction

**International Consensus on drug allergy**

P. Demoly<sup>1</sup>, N. F. Adkinson<sup>2</sup>, K. Brockow<sup>3</sup>, M. Castells<sup>4</sup>, A. M. Chiriac<sup>1</sup>, P. A. Greenberger<sup>5</sup>, D. A. Khan<sup>6</sup>, D. M. Lang<sup>7</sup>, H.-S. Park<sup>8</sup>, W. Pichler<sup>9</sup>, M. Sanchez-Borges<sup>10</sup>, T. Shiohara<sup>11</sup> & B. Y.-H. Thong<sup>12</sup>

2014

## Littérature

**Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests**

C. Ponvert<sup>1</sup>, Y. Perrin<sup>2</sup>, A. Bados-Albiero<sup>3</sup>, M. Le Bourgeois<sup>1</sup>, C. Karila<sup>1</sup>, C. Delacourt<sup>1</sup>, P. Scheinmann<sup>1</sup> & J. De Blic<sup>1</sup>

2011

**Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group**

E. R. Gomes<sup>1</sup>, K. Brockow<sup>2</sup>, S. Kuyucu<sup>3</sup>, F. Saretta<sup>4</sup>, F. Mori<sup>5</sup>, N. Blanca-Lopez<sup>6</sup>, H. Ott<sup>7</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>8</sup>, M. Kidon<sup>9</sup>, J.-C. Caubet<sup>10</sup> & I. Terreehorst<sup>11</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

2016

**Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper**

Antonino Romano<sup>1</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>2</sup>  | Annick Barbaud<sup>3</sup> | Andreas J. Bircher<sup>4</sup> | Knut Brockow<sup>5</sup>  | Jean-Christoph Caubet<sup>6</sup> | Gulfem Celik<sup>7</sup>  | Josefina Cernadas<sup>8</sup> | Anca-Mirela Chiriac<sup>9,10</sup>  | Pascal Demoly<sup>9,10</sup> | Lene H. Garvey<sup>11,12</sup>  | Cristobalina Mayorga<sup>13,14</sup>  | Alla Nakonechna<sup>15,16</sup> | Paul Whitaker<sup>17</sup> | María José Torres<sup>14</sup> 







2020

**Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper**

Marina Atanaskovic-Markovic<sup>1</sup>  | Eva Gomes<sup>2</sup> | Josefina Rodrigues Cernadas<sup>3</sup> | George du Toit<sup>4,5,6</sup> | Mona Kidon<sup>7,8</sup>  | Semanur Kuyucu<sup>9</sup>  | Francesca Mori<sup>10</sup> | Claude Ponvert<sup>11,12</sup>  | Ingrid Terreehorst<sup>13</sup> | Jean-Christoph Caubet<sup>14</sup> 

2019

**An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures**

Natalia Blanca-Lopez<sup>1</sup>  | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>2</sup>  | Eva R. Gomes<sup>3</sup> | Mona Kidon<sup>4</sup> | Semanur Kuyucu<sup>5</sup>  | Francesca Mori<sup>6</sup>  | Ozge Soyer<sup>7</sup>  | Jean-Christoph Caubet<sup>8</sup> 

2021

Quelques vignettes cliniques

# Cas clinique

- Axel 20 mois: rhinopharyngite virale depuis 3-4 jours et OMA droite depuis la veille
- Mise sous amoxicilline 100mg/kg/j
- 2 jours plus tard au réveil, sa maman retrouve son fils dans cet état:



**Urticaire non  
immédiate isolée  
sans autre signe**

# Que faites-vous concernant l'amoxicilline

Arrêt amoxicilline

Poursuite de  
l'amoxicilline

Bilan allergologique

Mise sous anti H1



# Que faites-vous concernant l'amoxicilline

Arrêt amoxicilline

Poursuite amoxicilline

Pas de TC / TPO  
« DIRECT » full dose

Mise sous Anti H1



# Cas clinique

- Oscar, 18 mois: rhinopharyngite virale depuis 3 jours, fièvre à 39-40° depuis 3 jours et doute sur OMA droite depuis la veille
- Mise sous amoxicilline 100mg/kg/j
- Le lendemain soir, apyrétique, mais sa maman constate une éruption maculo-papuleuse sur tout le corps



Rash maculo-  
papuleux bénin

# Que faites-vous concernant l'amoxicilline

Arrêt amoxicilline

Poursuite de  
l'amoxicilline

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

# Que faites-vous concernant l'amoxicilline

Arrêt amoxicilline

Poursuite de  
l'amoxicilline

Roséole?



Pas de TC / TPO  
« DIRECT » full dose

Mise sous anti H1



# Cas clinique

- Julia, 15 ans présente une angine à streptocoque A
- Mise en place d'un ttt par amoxicilline
- Dans les 5 minutes qui suivent la première prise:
  - Apparition d'une urticaire sur le visage , douleurs abdominales, vomissements
  - Sensation de gêne respiratoire avec dysphonie



**Anaphylaxie  
sévère**

# Que faites-vous concernant l'amoxicilline

Arrêt amoxicilline

Poursuite de  
l'amoxicilline

Bilan allergologique

Mise sous anti H1



# Que faites-vous concernant l'amoxicilline

Arrêt amoxicilline

Poursuite amoxicilline

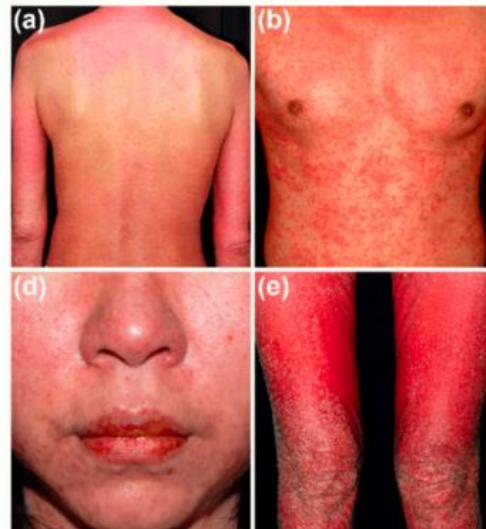
Bilan allergologique

Injection  
d'adrénaline IM



# Cas clinique

- Paul, 8 ans présente une infection ostéoarticulaire à staphylocoque aureus
- ATB initiale IV large puis relais per os par Augmentin permettant une amélioration de l'état général et apyréxie
- 3 semaines plus tard: apparition d'une éruption très érythémateuse sur tout le corps, prurigineuse, associée à une fièvre élevée à 39, des adénopathies cervicales et une asthénie intense



**Toxidermie  
sévère**

# Que faites-vous concernant l'augmentin?

Arrêt augmentin

Poursuite de  
l'augmentin

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

# Que faites-vous concernant l'augmentin?

Arrêt augmentin

**Prise en charge urgente en réanimation!**  
**Pronostic vital engagé**

Poursuite de  
l'augmentin

Bilan allergologique

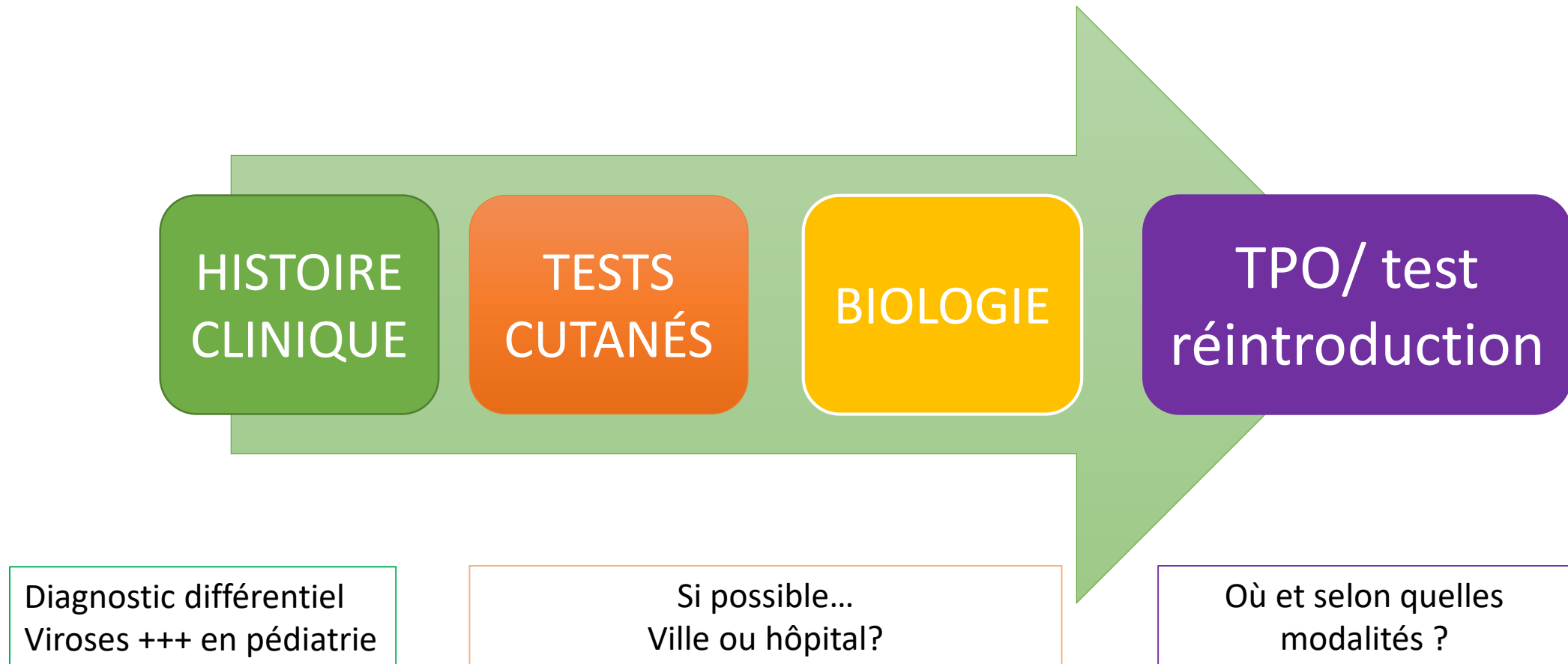
Mise sous anti H1

**A distance!**



# Explorations des HS médicamenteuses

# Explorer une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse: analyse précise





HISTOIRE  
CLINIQUE

## 1 ère question: **CHRONOLOGIE**

Quel est le délai de la réaction par rapport à la première prise (et dernière prise) du traitement?



Réaction **immédiate**

# CAT (pédiatre ou MT )devant une réaction immédiate au cours de la prise d'un médicament:

**Risque anaphylactique si IgE médiée**

- Arrêt du médicament / alternative d'une autre classe
- Traitement de la réaction aigue
- Dosage sanguin de la tryptase si doute notamment au bloc
- Médicaments suspects: CI jusqu'à cs allergo
  - Noter: réaction urticarienne (et chronologie) sous ce médicament dans le carnet de santé mais pas « allergique »
  - => adresser le patient rapidement à un allergologue

# Hypersensibilité immédiate : risque d'anaphylaxie

autres

**Evocateurs d'HSNA  
si isolés**

Grades	Symptômes cliniques
I	SIGNES CUTANEO-MUQUEUX ISOLES
II	ATTEINTE MULTIVISCERALE MODEREE Tachycardie Hypotension légère Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée Nausées
III	ATTEINTE MULTIVISCERALE SEVERE Angioedème cervico-facial avec dyspnée État de choc Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme Bronchospasme Trouble de conscience Vomissement, diarrhée
IV	ARRET CARDIOCIRCULATOIRE ET/OU VENTILATOIRE

IgE

**Evocateurs ++  
d'HSIA si présents**

Grades des réactions anaphylactiques selon Ring & Messner

# Cas de l'urticaire et angio-oedème induits par les médicaments

- Activation des mastocytes dermiques => libération substances vaso-actives et pro-inflammatoire

## URTICAIRE NON ALLERGIQUE:

### la + fréquente

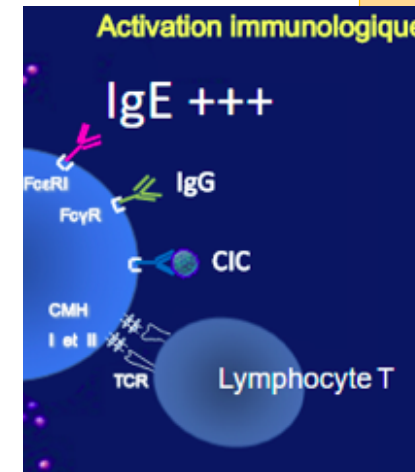
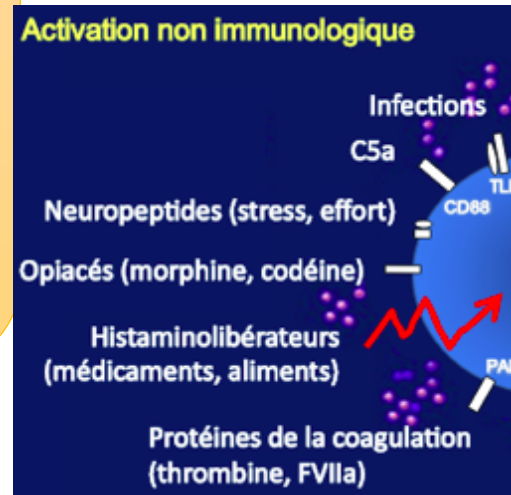
Activation non spécifique des mastocytes

Délai >1h

Tableau clinique progressif, pas de signe extra-cutané

Survenue après plusieurs prises du médicament

Situation à risque d'urticaire



## URTICAIRE ALLERGIQUE:

### pontage des IgE

Rapidité de survenue (qqs minutes)

Prurit important ++ des extrémités avant l'éruption

Association à des manif extra-cutanés (- - - > choc)

**!!! Angioedème du visage n'est pas un Œdème de Quincke**

# Bilan allergologique devant une réaction immédiate sous médicaments:

- Interrogatoire policier:

- mécanisme allergique souvent écarté:
  - si urticaire isolée avec délai d'apparition largement supérieur à 6 heures/ urticaire persiste après 72heures
- Quel(s) médicament(s) impliqué(s)
- Combien de prises ont été données avant la réaction ?
- Quel délai après la première prise du médicament = **CHRONOLOGIE**
- Quelle réaction, **signes de gravité/anaphylaxie ?**
- Ou simple réaction d'effet secondaire : nausées, vomissements, céphalées ect...
- Quel(s) traitement(s) pris pour traiter la réaction
- A-t-il repris ce traitement depuis la réaction ?
- Si réaction au bloc : **faire l'inventaire de tous les médicaments et heure à laquelle ils ont été donné**

**RÉACTIONS**

**DURÉE**

**GRAVITÉ**

# Identifier les formes graves des réactions d'HS immédiate

**TABLE 1** Danger signs in beta-lactam allergy

Immediate reactions
<ul style="list-style-type: none"><li>• Palmo-plantar, genital, ear, and/or head itching</li><li>• Conjunctival redness</li><li>• Blood pressure drop symptoms (eg, dizziness, fainting, need to lie down)</li><li>• Cough</li><li>• Sneezing</li><li>• Wheezing</li><li>• Dyspnea</li><li>• Dysphonia</li><li>• Dysphagia</li></ul>

# Stratification du risque d'allergie immédiate aux beta-lactamines

**TABLE 2** Risk stratification in beta-lactam allergy according to index reaction(s)

High-risk patients <sup>a</sup>	Immediate reactions	<ul style="list-style-type: none"><li>o Anaphylaxis</li><li>o Hypotension</li><li>o Laryngeal edema</li><li>o Bronchospasm</li><li>o Urticaria and/or angioedema</li><li>o Generalized erythema</li></ul>
---------------------------------	---------------------	---

Low-risk patients <sup>b</sup>	Immediate reactions	<ul style="list-style-type: none"><li>o Isolated generalized pruritus that did not require treatment</li><li>o Isolated gastrointestinal symptoms (eg, nausea, diarrhea, vomiting)</li><li>o Local urticaria to parenteral administration</li></ul>
--------------------------------	---------------------	---

Plus la réaction médicamenteuse est:

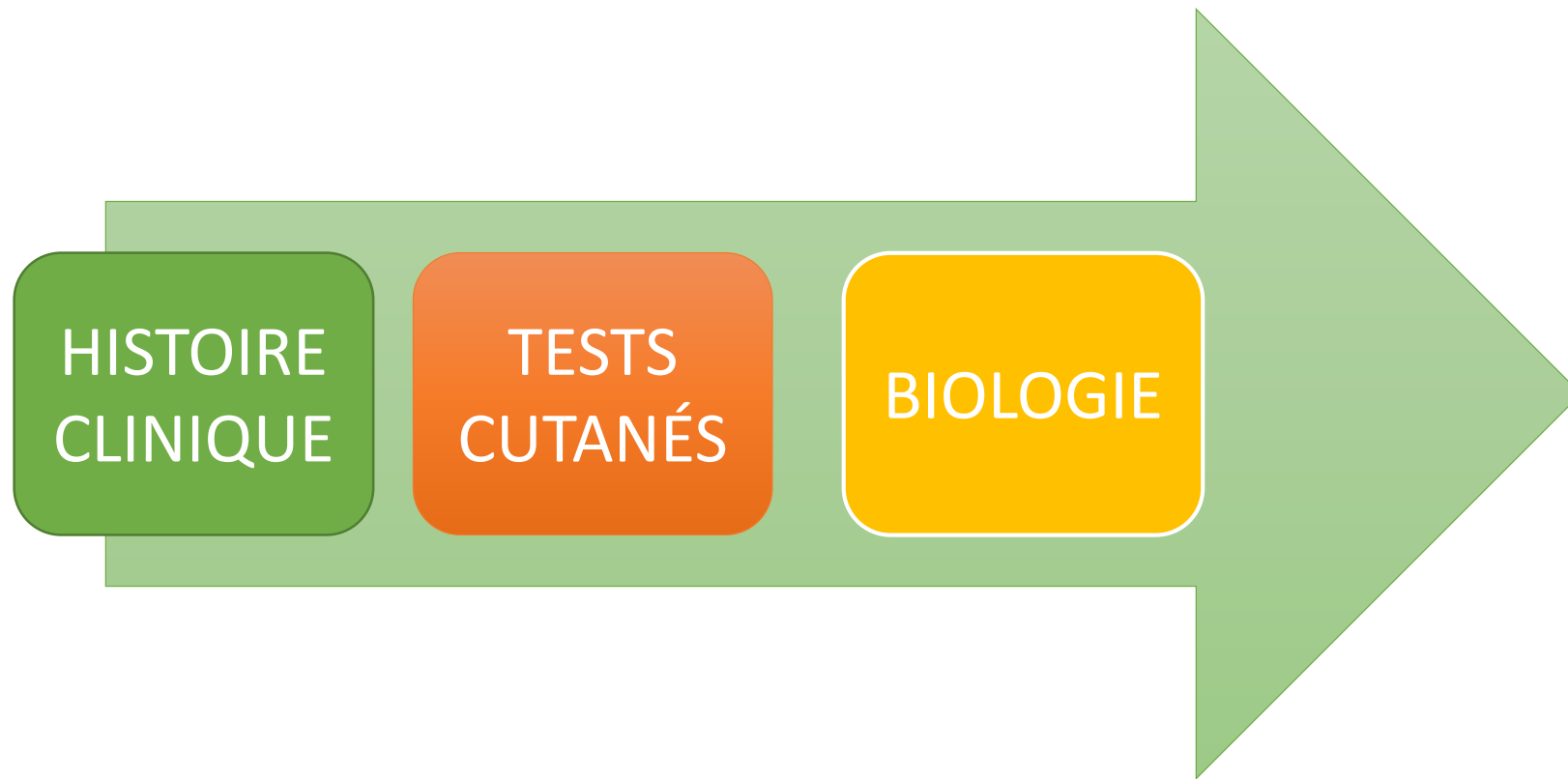
- rapide <1h
- et grave (signes associés)

plus la probabilité qu'elle soit IgE médiée est forte

Plus la réaction médicamenteuse est:

- bénigne
- et retardée (urticaire matin au réveil)
- Durée prolongée

plus la probabilité qu'elle soit non spécifiques est forte



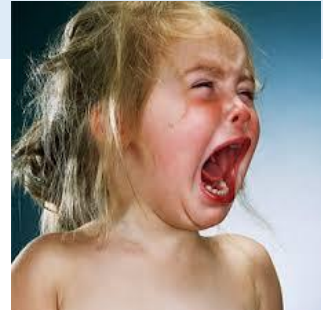
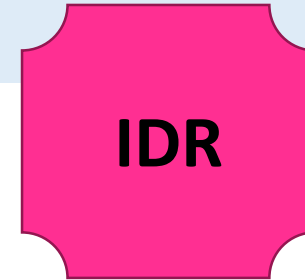


# Bilan allergologique devant une réaction immédiate sous médicaments:

- **Tests cutanés: lecture à 20 min**

- **Prick tests:** papule > moitié du témoin positif ou >3mm
- **IDR:** + si papule augmente d'au moins 3 mm

Dose complète sauf si histoire clinique = anaphylaxie



**IDR: SAFE pour les BL:**  
**0.3-1.2% réactions systémiques**  
**Aucune fatale**

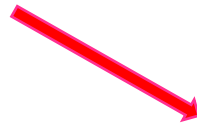
Caubet JC, JACI 2011  
Ponvert C, PAI 2011;  
Ponvert C, Allergy 2007  
Gomes, Allergy 2016



Si urticaire isolée

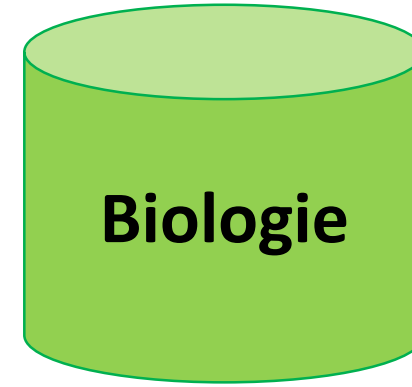


Pour TPO



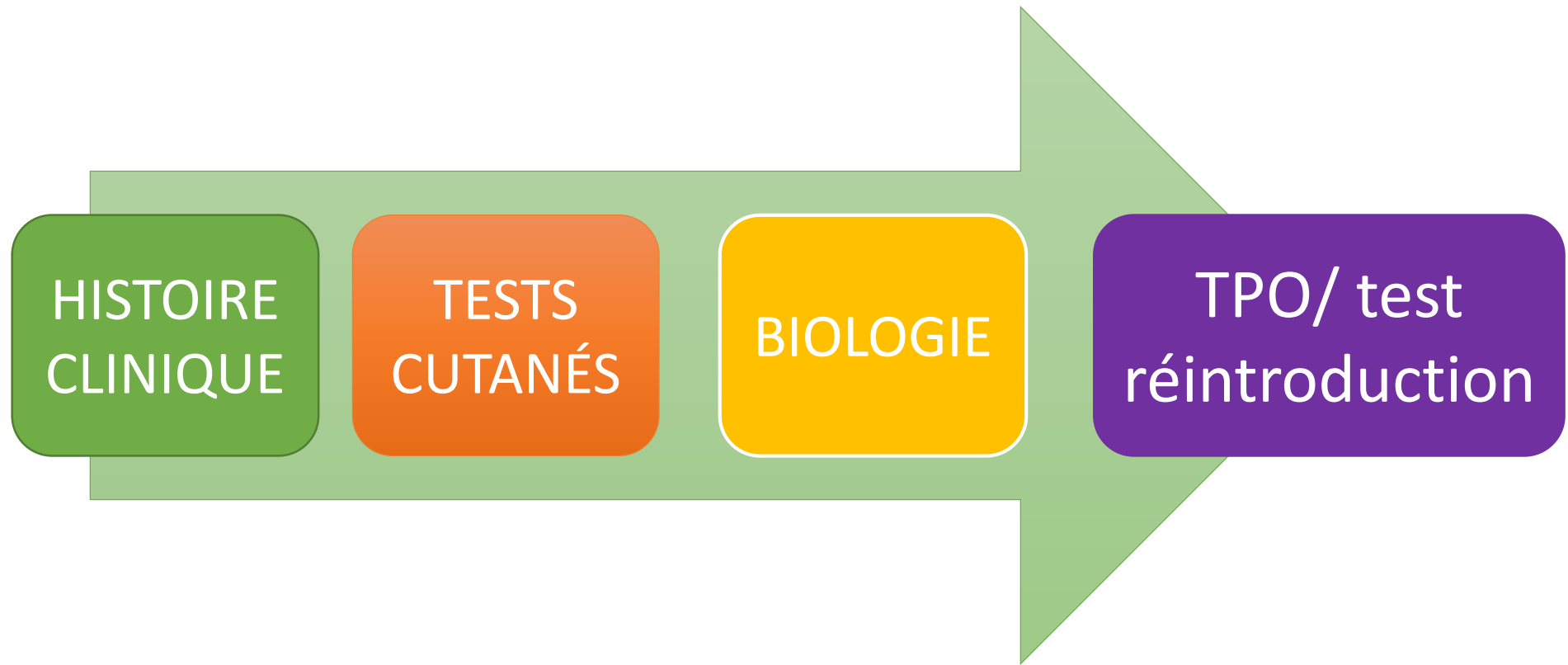
Si anaphylaxie: risque minime de réactions systémiques +  
Test les alternatives (+/-MEOPA)

# Bilan allergologique devant une réaction immédiate sous médicaments:

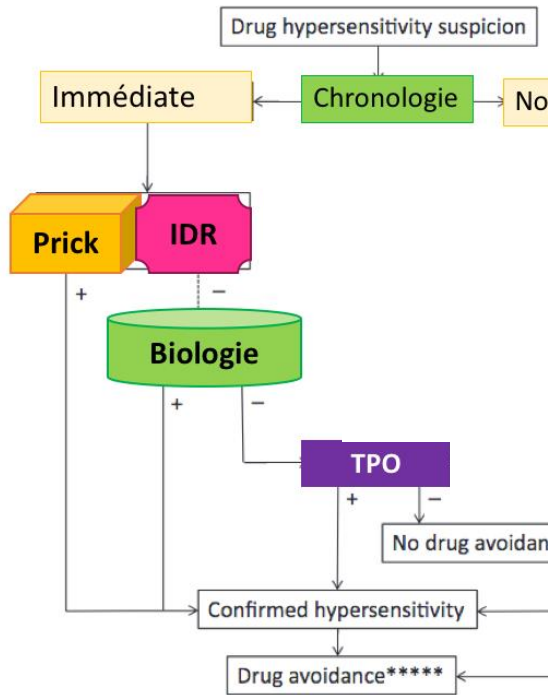


- **Tests biologiques:**

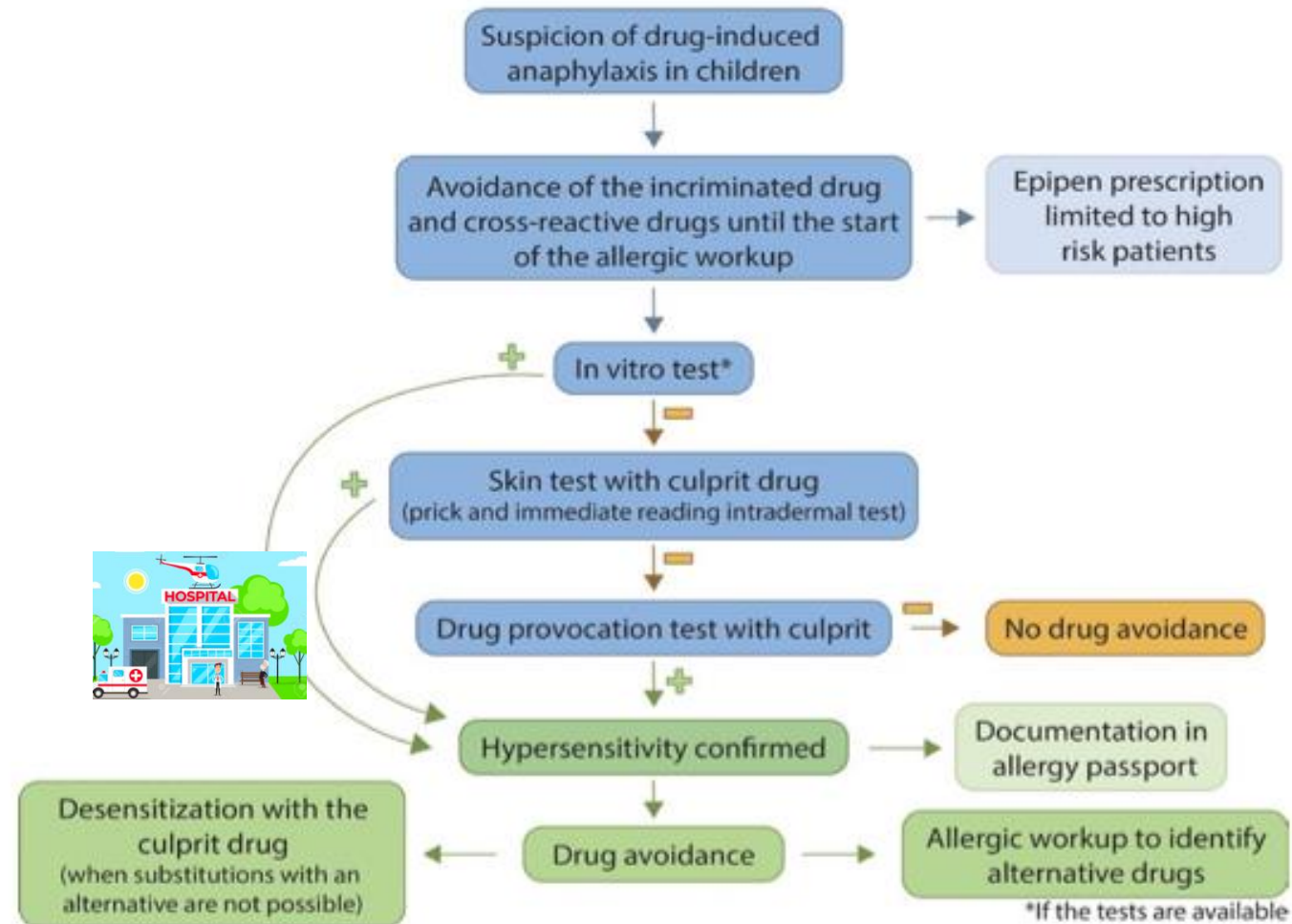
- IgE spécifiques (pour les BL) / tests de dégranulation des basophiles pour les patients à haut risques (place encore à définir)



# Algorithme de PEC des HS immédiates



Gomes et al. Allergy 2016



**NOTIFIER DANS LE CARNET: PAS D'ALLERGIE A CE MÉDICAMENT, peut être redonné**

# Test de réintroduction dans le cas des réactions immédiates

- Plusieurs protocoles mais pas un protocole spécifique pour l'enfant :
  - Calculer la dose à administrer par prise chez l'enfant en fonction du poids

**Risque anaphylactique si IgE médiée**

ROMANO ET AL.



WILEY

1309

**TABLE 6** Doses recommended for drug provocation tests in subjects with immediate reactions

Low-risk subjects	High-risk subjects
10% → 40% → 50% of the maximum single unit dose	1% → 10% → 40% → 49% of the maximum single unit dose [or 1% → 5% → 15% → 30% → 49% of the maximum single unit dose]
Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)	Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)

SURVEILLANCE MIN 2 HEURES APRÈS DERNIÈRE DOSE

Dose initiale entre 1/10 000 et 1/10 de la dose thérapeutique en fonction de la sévérité de la réaction  
4-5 paliers croissants toutes les 30 à 60 minutes



HISTOIRE  
CLINIQUE

## 1 ère question: **CHRONOLOGIE**

Quel est le délai de la réaction par rapport à la première prise (et dernière prise) du traitement ?



Réaction **retardée**

# Interrogatoire devant réaction cutanée retardée sous médicaments

- INTERROGATOIRE METICULEUX /POLICIER +++
- Demander des **photos** de l'éruption cutanée
- Informations à récupérer :
  - Traitement(s) utilisé(s) : début / fin
  - Traitement qui avait déjà été pris antérieurement ?
  - Reprise du ou des traitements depuis ?
  - Contexte de prescription de l'ATB ou du médicament : pathologie aigüe sous-jacente ?
  - **Délais entre la prise du 1<sup>er</sup> comprimé et l'apparition de la réaction cutanée**
  - Préciser la réaction ++ : (gravité)
  - Signes associés ?
  - **Durée** de l'éruption cutanée
  - Desquamation ?

**RÉACTIONS**

**DURÉE**

**GRAVITÉ**

# Identifier les signes de gravité devant réaction cutanée retardée sous médicaments

- **Vaste expansion de l'exanthème/érythrodermie**
  - **Durée prolongée > 15j-3 semaines**
- **Formation de lésions bulleuses, pustules**
  - **Peau douloureuse, brûlante, piquante**
    - **Atteinte des muqueuses**
      - **Œdème visage**
      - **Fièvre**
- **Gonflement des ganglions lymphatiques**
  - **Atteintes viscérales**

**TABLE 1** Danger signs in beta-lactam allergy

## Nonimmediate reactions

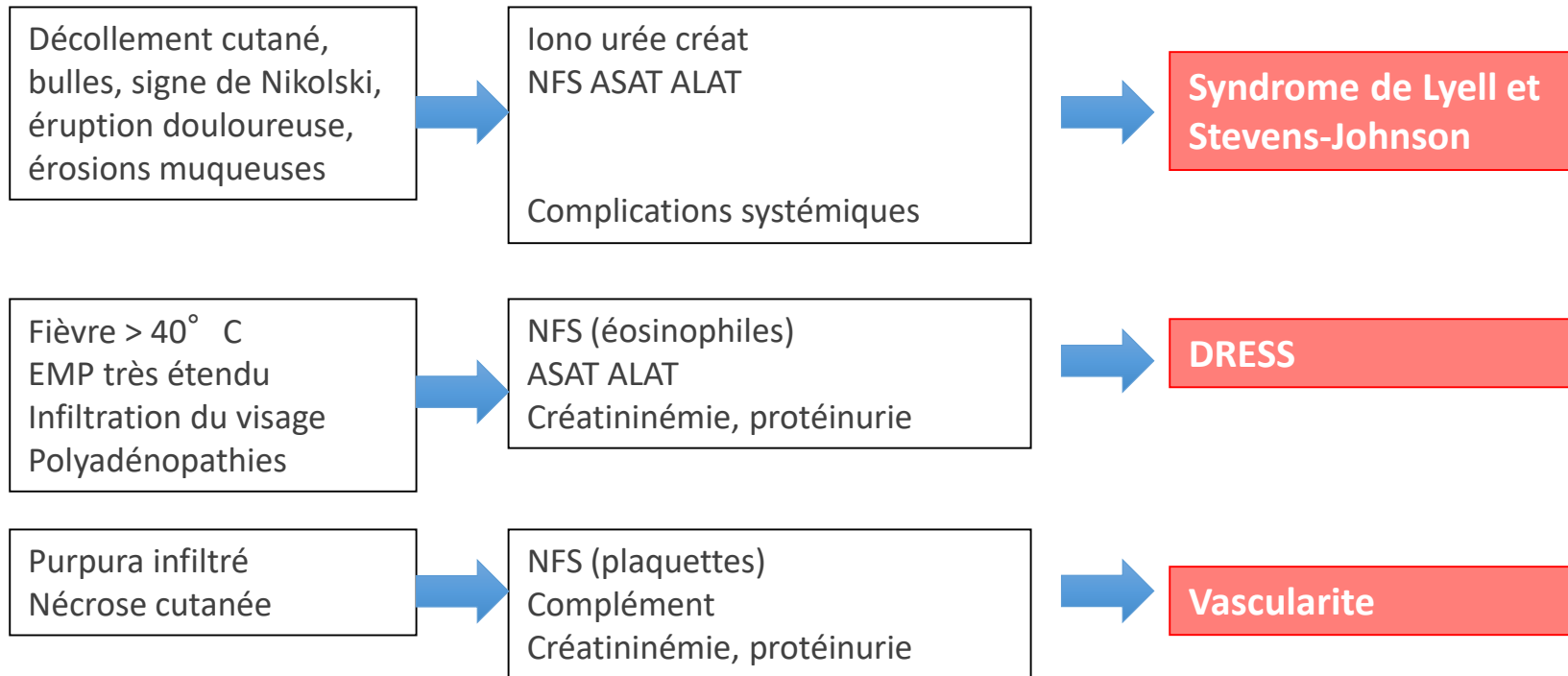
- Intense facial involvement
- Atypical target lesions
- Bullous lesions
- Widespread dark-red erythema
- Extensive pustulosis
- Painful skin
- Mucosal involvement
- Generalized lymphadenopathy
- Elevated liver enzymes
- Impaired renal function tests
- Fever > 38.5°C
- Alterations in blood cell counts (ie, anemia, granulocytopenia, thrombocytopenia, neutrophilia, eosinophilia)
- Hypocomplementemia
- Hepatitis, nephritis, pneumonitis



# Identifier les formes graves des réactions retardées



Expert !



1	2	3	4	5	6	7
<b>Severity</b>						
<b>SEVERE</b>						
1 - TEN: Toxic Epidermal Necrolysis						
<b>MODERATE</b>						
2 - DRESS: Drug Rash with Eosino & Systemic symptoms						
3 - AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis						
<b>MILD</b>						
4 - FDE: Fixed Drug Eruption						
5 - Generalized Erythema multiform						
6 - Linear IgA Dermatitis						
<b>Prevalence</b>						
7 - MPE: Maculo-papular exanthema						

# Stratification du risque d'allergie retardée

## High-risk patients<sup>a</sup>

### Nonimmediate reactions

- o Stevens-Johnson syndrome
- o Toxic epidermal necrolysis
- o Drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms
- o Generalized bullous fixed drug eruption
- o Acute generalized exanthematous pustulosis
- o Linear IgA bullous dermatosis
- o Severe maculopapular exanthema (MPE) ①>
- o Systemic vasculitis/Serum-sickness-like reaction
- o Specific organ manifestations ②
- o Drug-induced autoimmune diseases ③

## Low-risk patients<sup>b</sup>

### Nonimmediate reactions

- o Contact dermatitis
- o Systemic contact dermatitis
- o Local infiltrated reaction to intramuscular administration
- o Palmar exfoliative exanthema
- o Fixed drug eruption
- o Delayed-appearing urticaria
- o Mild ④/moderate ⑤ MPE (especially in children)
- o Symmetric drug-related intertriginous flexural exanthema



# Evaluation du risque en cas de réexposition au médicament

Toxidermie sévères (DRESS, Lyell etc)

Anaphylaxie

Risque élevé



Toxidermie : +/- tests et rarement TPO

Anaphylaxie : tests puis TPO



Symptômes cutanés isolés

Immédiats

Retardés

?

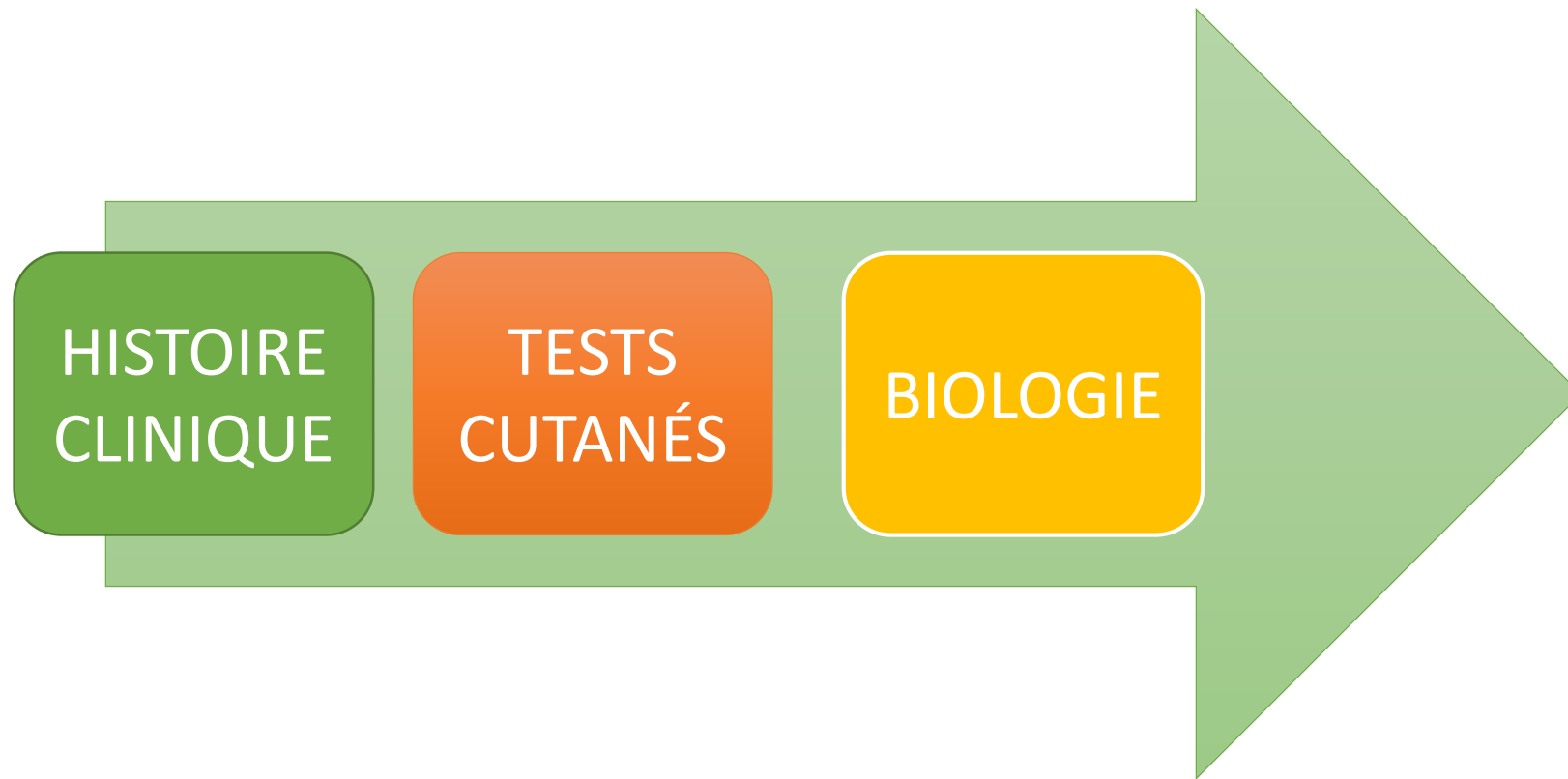
Tr digestifs isolés

ATCD familial

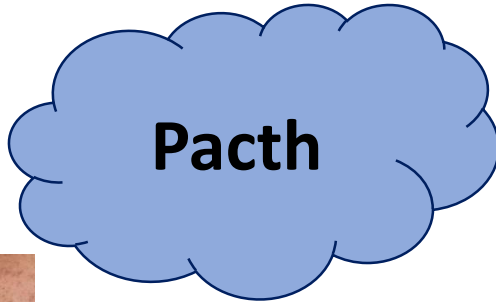
Risque faible

Aucune suspicion, aucun bilan



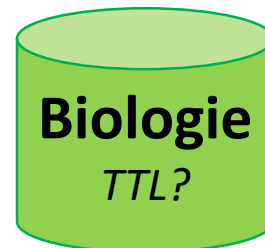


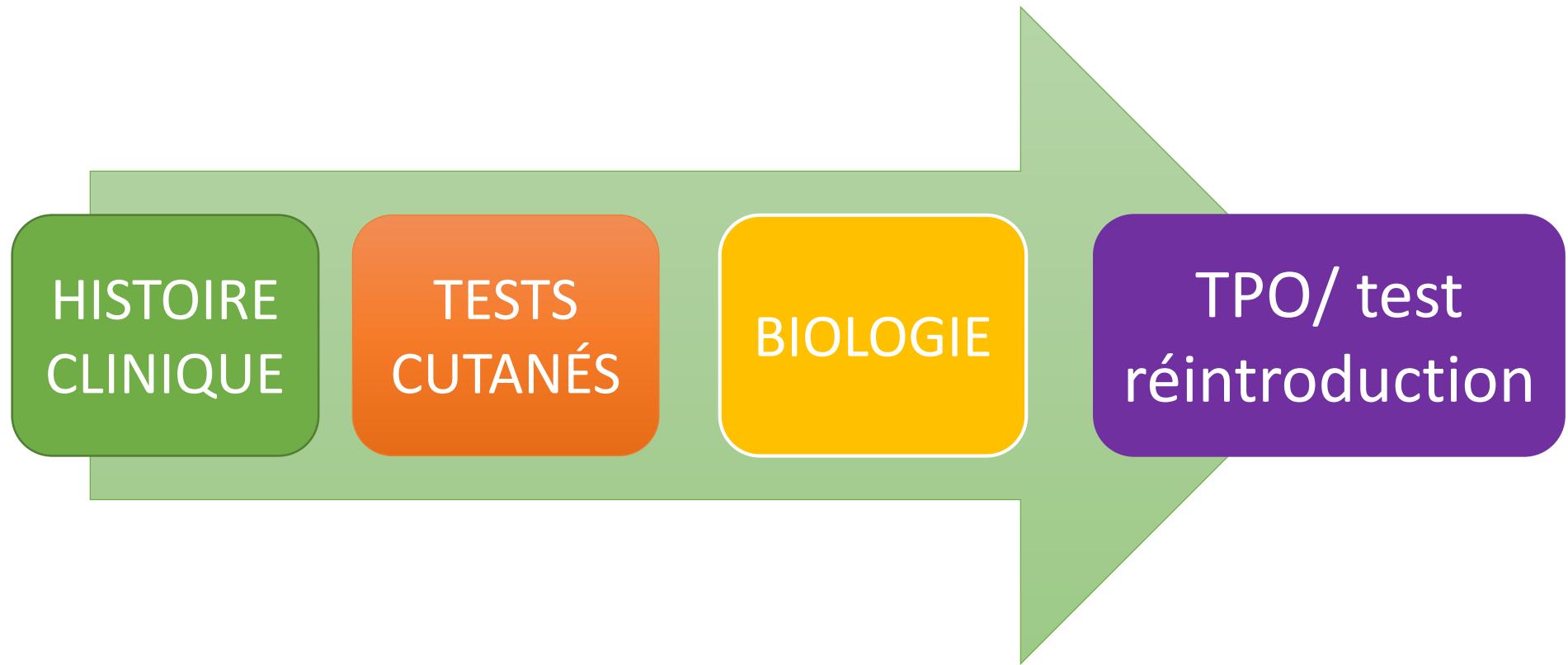
# Bilan allergologique devant réaction cutanée sévère retardée sous médicaments



**!!! En cas de réactions de type tardif très dangereuses: IDR *contre-indiquée***







- 1. patch-test**
- 2. Si - :+/- IDR mais concentration + faible; à l'hôpital (centre expert)**





# Particularité des réactions aux béta-lactamines chez l'enfant

# An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures

Natalia Blanca-Lopez<sup>1</sup>  | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>2</sup>  | Eva R. Gomes<sup>3</sup> |  
Mona Kidon<sup>4</sup> | Semanur Kuyucu<sup>5</sup>  | Francesca Mori<sup>6</sup>  | Ozge Soyer<sup>7</sup>  |  
Jean-Christoph Caubet<sup>8</sup> 

Recommandations de PEC des  
HS aux Betalactamines chez  
l'enfant

<sup>1</sup>Allergy Unit, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University Children's Hospital of Belgrade, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Allergy Unit, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Safra Children's Hospital and the Clinical Immunology, Angioedema and Allergy Unit, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Faculty of Pediatric Medicine, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

<sup>5</sup>Department of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey

<sup>6</sup>Allergy Unit, Department of Pediatric, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

<sup>7</sup>Department of Pediatric Allergy, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

<sup>8</sup>Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

## Abstract

Beta-lactam (BL) allergy suspicion is common in children and constitutes a major public health problem, with an impact on patient's health and on medical costs. However, it has been found that most of these reactions are not confirmed by a complete allergic workup. The diagnostic value of the currently available allergy tests has been investigated intensively recently by different groups throughout the world. This has led to major changes in the management of children with a suspected BL allergy. Particularly, it is now well accepted that skin tests can be skipped before the drug provocation test in children with a benign non-immediate reaction to BL. However, there is still a debate on the optimal allergic workup to perform in children with a benign immediate reaction. In addition, management of children with severe cutaneous adverse drug reactions remains difficult. In this review, based on a selection of the most relevant studies found in the literature, we will review and discuss the diagnosis of different forms of BL allergy in children.

## KEYWORDS

beta-lactam allergy, children, immediate reactions, non-immediate reactions



# Management of allergy to penicillins and other beta-lactams

**Caractéristique commune**

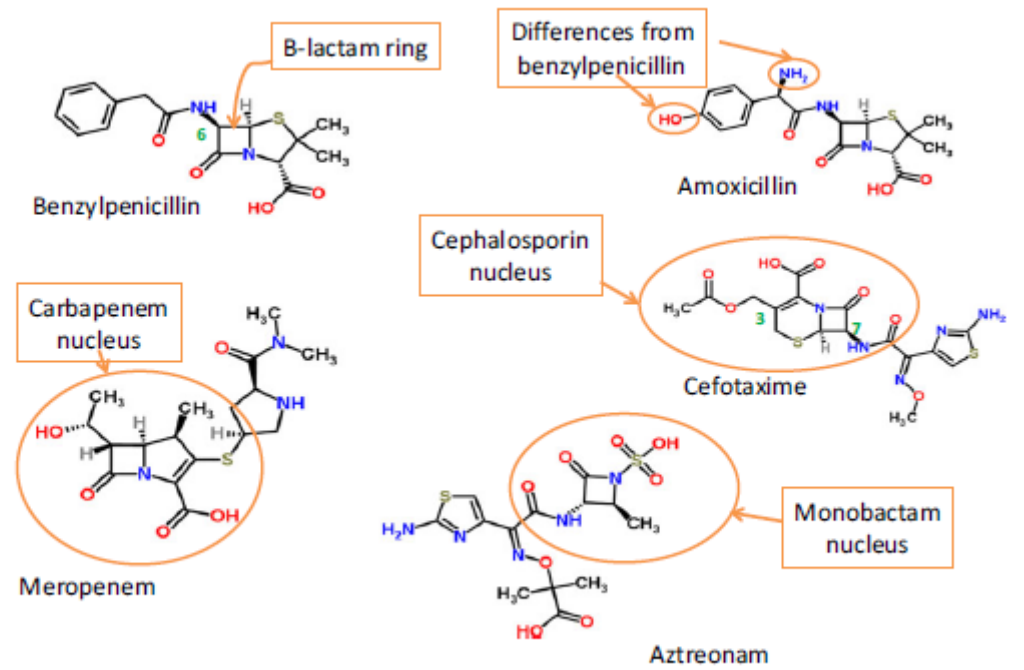
**NOYAU BETALACTAME**

- Pénames:**  
pénicillines, tazobactame, sulbactame  
**Céphèmes:**  
céphalosporines 1-2-3...G  
**Oxapénames:**  
acide clavulanique  
**Carbapénèmes:**  
méropénème  
**Monobactames:**  
aztréoname

+

**Autre cycle propre à chaque classe**  
(pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes), *sauf monobactames*

Au sein d'une classe d'antibiotiques, les chaînes latérales (R, R' et R'') permettent de distinguer les différentes molécules



. Beta-lactams – molecular structure.

**Réactions croisées**

# HS allergique aux BL chez l'enfant

**Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests**

C. Ponvert<sup>1</sup>, Y. Perrin<sup>2</sup>, A. Bados-Albiero<sup>3</sup>, M. Le Bourgeois<sup>1</sup>, C. Karila<sup>1</sup>, C. Delacourt<sup>1</sup>, P. Scheinmann<sup>1</sup> & J. De Blic<sup>1</sup>

PAI 2011

**1431 enfants (5.5 ans)**, suspicion HSA  
Monocentrique, rétrospective  
TC / TPO si TC négatifs  
⇒ Fréquence allergie / valeur des tests



**Table 1** Clinical characteristics of 1431 children with suspected betalactam hypersensitivity, and results of allergological investigations in the 227 children diagnosed allergic to betalactams

Reactions Reported (n)	Confirmed allergy <b>15% = HSA confirmée</b>	Positive skin tests n (%/ diagnosed)	Positive challenge tests n (%/ diagnosed)	Convincing clinical history n (%/diagnosed)	Cross-reactivity/ cosensitization n (%/diagnosed)
Anaphylaxie 7%	50/100 (50)	37/50 (74)	13/50 (26)		22/50 (44)
Urticaire/angiooedème 70%	126/1013 (12.4)	51/126 (40.5)	75/126 (59.5)		34/126 (27)
EMP/rash 18%	28/264 (10.6)	9/28 (32.1)	19/28 (67.9)		5/28 (17.8)
Maladie pseudo-sérique 2%	11/23 (47.8)	3/11 (27.3)	4/11 (36.4)	4/11 (36.4)	3/11 (27.3)
AGEP (3)	3/3 (100)	1/3 (33.3)	ND	2/3 (66.6)	0
EM (21)	4/21 (19)	1/4 (25)	ND	3/4 (75)	0
SJS (6)	4/6 (66.6)		ND	4/4 (100)	0
DRESS (1)	1/1	1/1	ND		1
Total (1431)	227/1431 (15.9)	103/227 (45.4)	111/227 (48.9)	13/227 (5.7)	65/227 (28.2)

Toxidermies  
sévères 0.7%

AGEP, acute generalized exanthematic pustulosis; DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; EM, erythema multiforme; MPR, maculopapular rash; ND, not done; SJS, Stevens–Johnson syndrome; SSLR, serum sickness-like reaction.

# HS allergique aux BL chez l'enfant

## Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests

C. Ponvert<sup>1</sup>, Y. Perrin<sup>2</sup>, A. Bados-Albiero<sup>3</sup>, M. Le Bourgeois<sup>1</sup>, C. Karila<sup>1</sup>, C. Delacourt<sup>1</sup>, P. Scheinmann<sup>1</sup> & J. De Blic<sup>1</sup>

PAI 2011

1431 enfants (5.5 ans), suspicion HSA

- CR entre BL de la même classe ou homologie de chaîne latérale (aminopenicillines/C1G) + fréquente si HSA immédiate  
- + 12 des 64 (18,7 %): allergiques aux C2G et/ou C3G ont également réagi avec les pénicillines

Reactions Reported (n)	Cross-reactivity/ cosensitization n (%/diagnosed)
Anaphylaxis (100)	22/50 (44)
Urticaria/oedema (1013)	34/126 (27)
MPR and other rashes (264)	5/28 (17.8)
SSLR (23)	3/11 (27.3)
Harmful skin reaction	
AGEP (3)	0
EM (21)	0
SJS (6)	0
DRESS (1)	1
Total (1431)	65/227 (28.2)

162 immédiates

50 allergies/HSA

112 pas d'HSA

43/50= **86% TC+**  
7/50=14% TPO



### Réaction immédiate

Risque allergique/HSA = 30%  
Sévérité: anaphylaxie = 50%  
TC sensibilité= 86%

1269 non immédiates

177 allergies/HSA

1092 pas d'HSA

60/177= **34% TC+**  
117/177= 66% TPO



### Réaction non immédiate

Risque allergique/HSA = 15%  
Sévérité: EMP 10%  
TC sensibilité= 34%

Faux négatifs rattrapés par les TPO

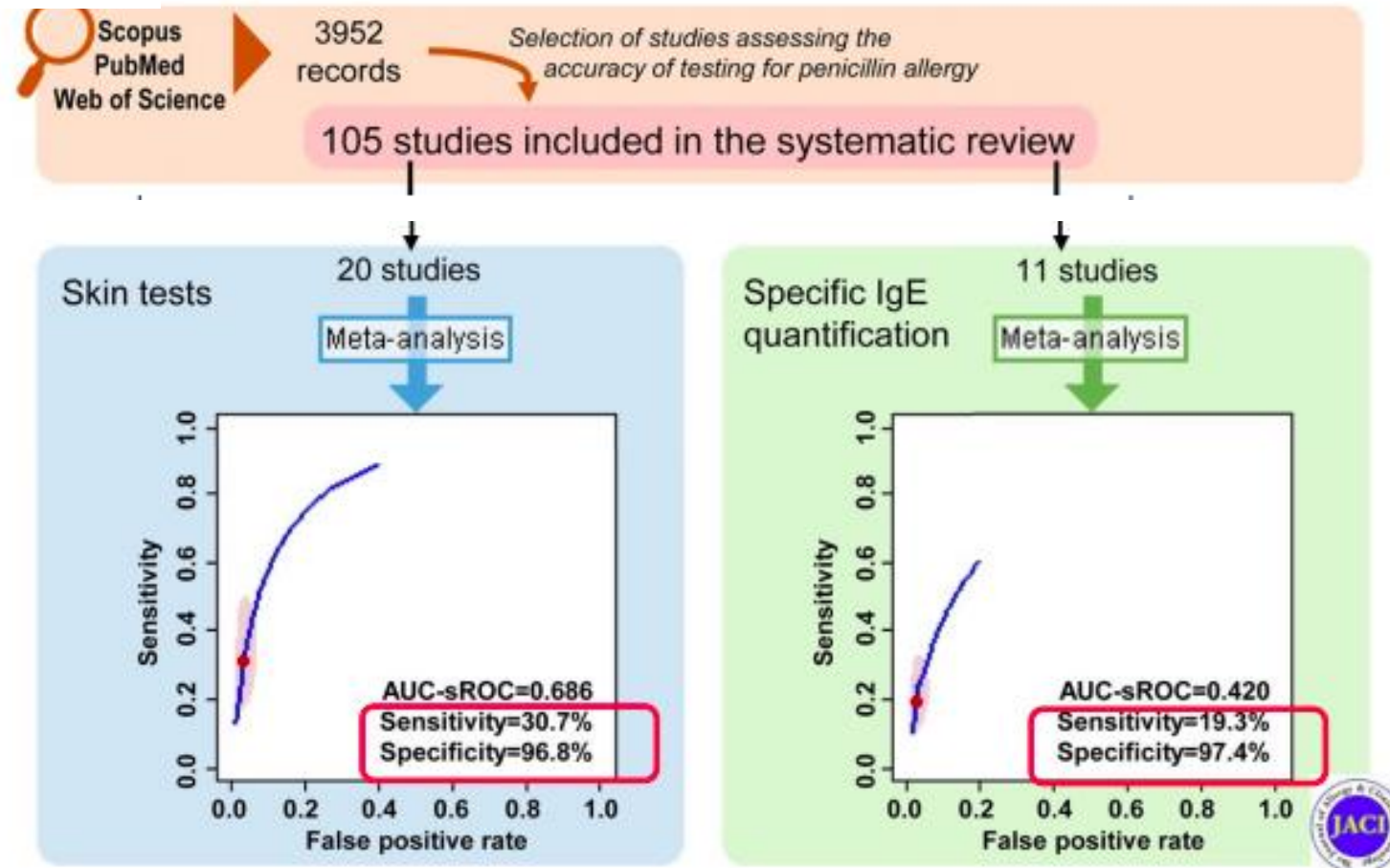
# Tests cutanés et IgE spé: peu sensibles, très spécifiques

TESTS  
CUTANÉS

Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis

JACI 2021

Bernardo Sousa-Pinto, PhD<sup>a,b,c,\*</sup>, Isabel Tarrío, MD<sup>a,\*</sup>, Kimberly G. Blumenthal, MD<sup>d,e</sup>, Luís Araújo, MD<sup>b,c</sup>, Luís Filipe Azevedo, PhD<sup>a,b</sup>, Luís Delgado, PhD<sup>b,c</sup>, João Almeida Fonseca, PhD<sup>a,b</sup>



- Peu d'études
- Variabilité des TPO; réactions IgE et non-IgE médiées
- Méthodes des TC : PPL, MDM, Mol. impliquée
- Adultes et enfants mélangés

## Réactions **non immédiates**

TPO/ test  
réintroduction

**Controverses**

### 4 questions sur les TPO pour les réactions non immédiates? (GOLD STANDARD pour le diagnostic d'une HSA):

1. Peut-on faire un TPO direct sans TC préalables?
2. Durée du TPO ? VPN ?
3. Peut-on faire des Tests de réintroduction en consultation? Ville? Hôpital?  
« 1 seule dose unique? »
4. QUID des réactions croisées? Alternatives?

# 1- Peut-on faire un TPO sans TC préalables?

## The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge

Jean-Christoph Caubet, MD,<sup>a</sup> Laurent Kaiser, MD,<sup>b</sup> Barbara Lemaître, MS,<sup>b</sup> Benoît Fellay, PhD,<sup>c</sup> Alain Gervais, MD,<sup>a</sup>  
and Philippe A. Eigenmann, MD<sup>a</sup> *Geneva and Fribourg, Switzerland*

JACI 2011

N=88 enfants (3.5 ans), suspicion allergie bénigne BL, Suisse  
Monocentrique, prospective  
Délai apparition 5 jours, durée 3.8 jours  
TC (patch et IDR lecture retardée) et TPO 48h (début HDJ)  
➔ Fréquence allergies , valeurs des tests

88 TC pour prédire un TPO + chez seulement 4 enfants...

	Pénicillines	Céphalosporines
N	77	11
TPO positifs	4 (5.2%)	2 (18.2%)
TC positifs	8	3
Se	50%	100%
Sp	91.8%	88.9%
VPP/ VPN globales	36.4 %/ 97.4%	
Rash TPO	Identique au rash initial	
délai	1= 30 min; 5= 7-12 heures	

Risque HSA = 7%

**Clinical implications: In children who develop a benign skin rash while on  $\beta$ -lactams, a physician-supervised OCT administered as 1 dose followed by standard dosing for 48 hours at home is a safe and efficient diagnostic procedure.**

**OUI , c'est sûr si rash bénin initial non immédiat**  
**Fiable** et on évite de faire des TC « inutiles »



# 1- Peut-on faire un TPO sans TC préalables?

## An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures

Natalia Blanca-Lopez<sup>1</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>2</sup> | Eva R. Gomes<sup>3</sup> |  
Mona Kidon<sup>4</sup> | Semanur Kuyucu<sup>5</sup> | Francesca Mori<sup>6</sup> | Ozge Soyer<sup>7</sup> |  
Jean-Christoph Caubet<sup>8</sup>

JACI 2021

TABLE 2 Results of the major paediatric studies in which in vivo tests have been performed to diagnose mild NIR

Studies	Patients with history of NIRs	ST + (n); %	DPT + (n); %	ST+/DPT+ (sensitivity)	ST-/DPT+ (false negative)
Romano 1997 <sup>134</sup>	82	(4); 4.9	(0/49); 0	/	
Blanca Lopez 2009 <sup>100</sup>	20 confirmed HSRs 20 control group	(1); 0.05	(19); 95	(0); 0	(19); 100
Ponvert 2011 <sup>22</sup>	1269	(60); 4.7	(117); 9.2	/	
Caubet 2011 <sup>87</sup>	88	(11); 12.5	(6); 6.8	(4); 66.6	(2); 33.3
Zambonino 2014 <sup>23</sup>	783 (717 NIRs)	(2); 0.28	(51); 7.1	/	(51); 100
Mori 2015 <sup>84</sup>	200 (152 NIRs)	(6); 3.9	(14); 9.9	(2); 14.3	(12); 85.7
Barni 2015 <sup>135</sup>	352	(3); 0.08	(25); 7.4	(2); 8	(23); 92
Caubet 2015 <sup>34</sup>	250 (14 confirmed HSRs)	(7); 50	(14); 5.6	(7); 50	(14); 100
Atanaskovic 2016 <sup>136</sup>	1026	(57); 5.5 PT (18); 1.7	(19); 1.8	/	(19); 100
Manuyakorn 2016 <sup>137</sup>	86	(3); 3.5	(4); 4.6	/	(4); 100
Vyles 2017 <sup>38</sup>	100	(3); 3	0	/	/
Faitelson 2017 <sup>138</sup>	133 (101 NIRs)	(0); 0	(10); 9.9	(0); 0	(10); 100
Lezmi 2018 <sup>82</sup>	550	(9); 1.6 PT (12); 2.1	(43); 8.2	/	(43); 100
Ibanez 2018 <sup>18</sup>	732 (694 NIRs)	(3); 0.4	(34); 4.8	(3); 0.4	(31); 91.2
Diaferio 2019 <sup>9</sup>	229 (208 NIRs)	(6); 2.6	(6); 2.7	/	(6); 100
Vila 2019 <sup>139</sup>	229 (154 NIRs)	(2); 1.3	(17); 11.2	/	(17); 100

TC = mauvaise Se

## Etudes: TPO sans TC au préalables

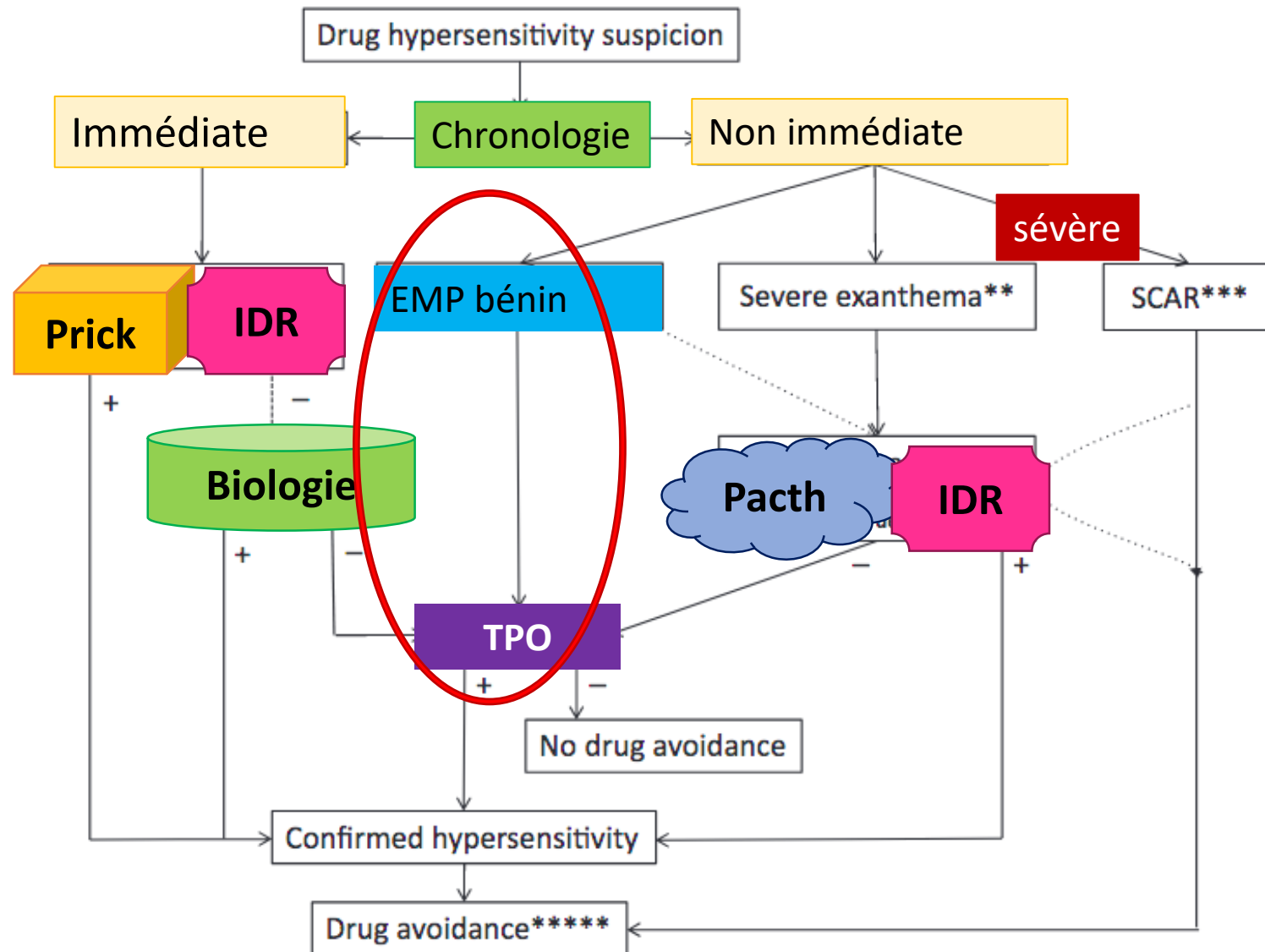
TABLE 1 Principal paediatric studies that perform direct drug provocation test (DPT) without previous skin tests in case of history of mild cutaneous reactions to beta-lactams (BLs)

	Mattheij 2011 <sup>128</sup>	Moral 2011 <sup>85</sup>	Vezir 2015 <sup>86</sup>	Mill 2016 <sup>37</sup>	Iammatteo 2018 <sup>129</sup>	Koosakulchai 2018 <sup>130</sup>	Prieto 2018 <sup>131</sup>	Rodriguez 2019 <sup>132</sup>	Pouessel 2019 <sup>133</sup>	Diaferio 2019 <sup>9</sup>
Patients with history of NIRs	33	50	119	818	155	31	67	97	91	208
Range or Mean Age	10 months–16.4 years	6.7 years	4.3 years	1.7 years	5.11 years	5.9 years	1–14 years	<14 years	6.9 years	5 years
Type of DPT	Skin contact; lip contact; mucosal contact; 1/3 of half day dose; 2/3 of half day dose (30 min intervals)	1/50; 1/5; usual single dose (1 h interval)	2 half doses	1/10; 9/10 of the therapeutic dose	About 1/10–9/10 of the therapeutic dose	2 half doses	1 single dose	1/4; 1/2; full dose (30 min intervals)	2 half doses	1/10 - 2/10 - 7/10 (30 min intervals)
DPT + (n); %	(4) 12.1%	(1) 2%	(4) 3.4%	(48) 5.8%	(4) 2.6%	(1) 3.2%	(6) 9%	(14) 14.4%	(13) 14.2%	(5) 2.4%

Note: In the table, we provided homogeneously the results.  
We specified that we presented only paediatric studies in children with history of mild reactions to beta-lactam antibiotics.

TPO direct = SAFE

# Recommandations : diagnostic HS/allergie ATB enfant (EAACI)



EMP bénin

TPO direct sans bilan  
allergologique au préalable



Mauvaise Se et  
mauvaise VPP





**Dans les réactions non immédiates légères aux BL chez l'enfant:**

**TPO direct = SAFE**



"Un petit pas  
pour  
l'homme,  
un grand pas  
pour  
l'humanité."

NEIL ARMSTRONG

**...mais CONTROVERSE sur le PROTOCOLE UTILISÉ:**

**TPO gradué?**

**1 seule dose unique?**

**Durée?**

## 2-Durée des TPO pour HS retardée bénigne

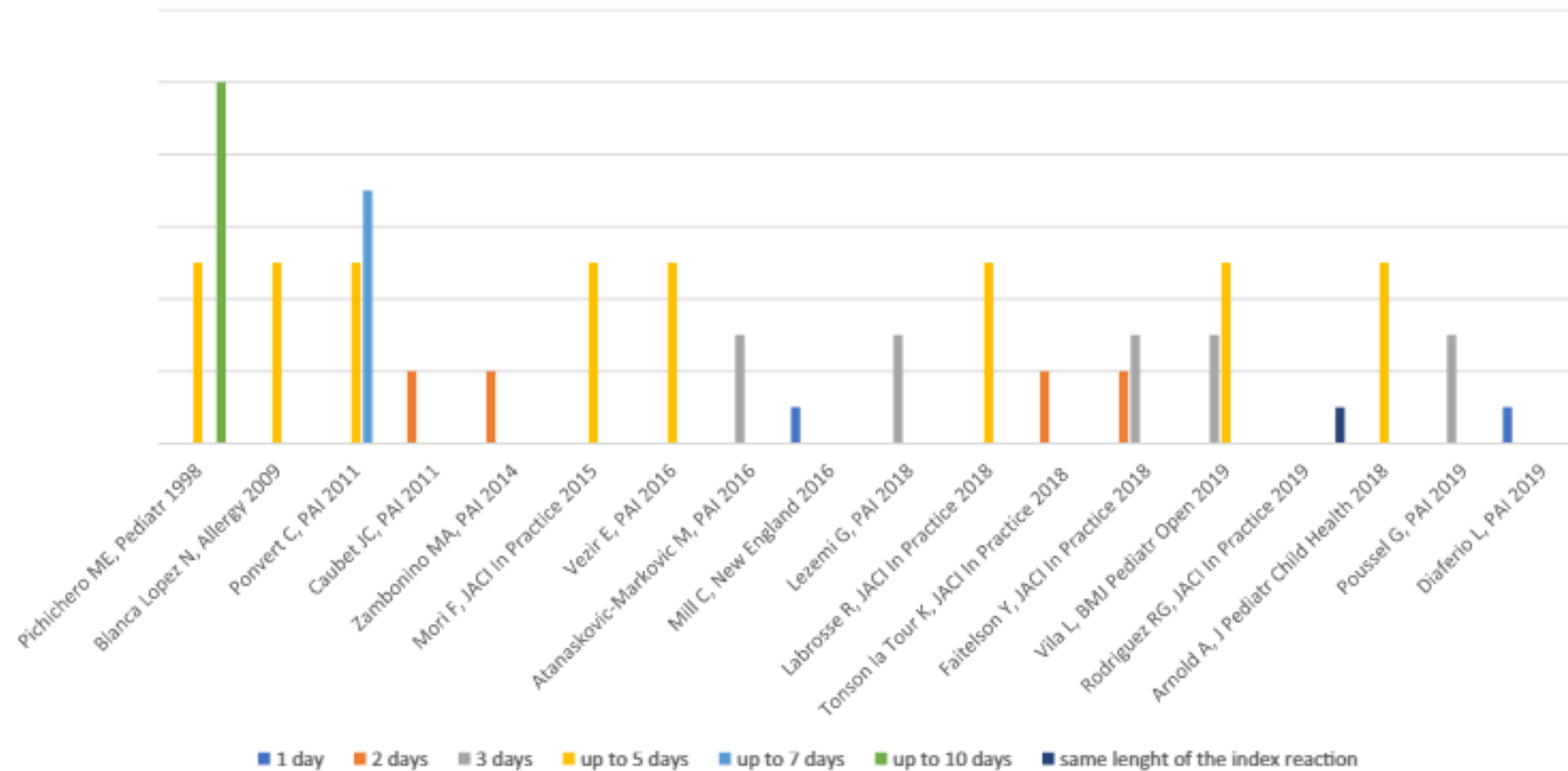


FIGURE 1 Variations in the lengths of drug provocation test (DPT) among the different studies published in the literature. Few studies

# 2- Valeur prédictive négative des TPO directs

## **Establishing Amoxicillin Allergy in Children Through Direct Graded Oral Challenge (GOC): Evaluating Risk Factors for Positive Challenges, Safety, and Risk of Cross-Reactivity to Cephalosporines**

JACI Pract 2021

Rutherford Exius, MSc<sup>a,b</sup>, Sofianne Gabrielli, MSc<sup>a,b</sup>, Elissa M. Abrams, MD<sup>c,d</sup>, Andrew O'Keefe, MD<sup>e</sup>, Jennifer L.P. Protudjer, PhD<sup>e,f,g,h,i,j</sup>, Elana Lavine, MD<sup>k,l,m</sup>, Tracy Pitt, MD<sup>l,m,n</sup>, Adelle Atkinson, MD<sup>k</sup>, Thomas Eiwegger, MD<sup>k</sup>, Christine McCusker, MD<sup>a</sup>, and Moshe Ben-Shoshan, MD<sup>a,b</sup> *Montreal, QC, Canada; Winnipeg, MB, Canada; Vancouver, BC, Canada; St John's, NL, Canada; Stockholm, Sweden; and Toronto and Kingston, ON, Canada*

La + large étude sur réactions immédiates et retardées bénignes aux BL chez l'enfant TPO 10-90% (*durée? Non précisée...*)  
**Suivi 5 ans**

**VPN à 5.5 ans: 85.3%**

Sur 265 enfants qui ont repris l'Amoxicilline après un TPO Amoxicilline négatif

226 : 0 réaction

39 (14.7): réaction cutanée légère

# 2- Valeur prédictive négative des TPO directs en fonction de la durée

## Durée des TPO

1 jour

89.1-  
94.9%

3 jours

93.3-97.6%

5 jours

97.6-98.9%

**1 jour suffit pour la majorité des patients?**

Médi-02-CO

Evaluation of the duration of supervised ambulatory drug provocation tests in children with mild non-immediate reactions to beta-lactams

CFA 2023

C. Dufrois<sup>1</sup>, A. Nemni<sup>2</sup>, C. Billard<sup>3</sup>, M.C. Leoni<sup>4</sup>, S. Siouti<sup>5</sup>, G. Benoist<sup>6</sup>, E. Sève<sup>7</sup>, C. Ponvert<sup>1</sup>, H. Faour<sup>8</sup>, N. Garcelon<sup>8</sup>, C. Delacourt<sup>1</sup>, G. Lezmi<sup>1</sup>

- 6 centres en France
- Réactions retardées bénignes à la prise de BL
- TPO
  - 1jour
  - 3jours
  - **2j après la réaction**
- 673 enfants
- TPO + : fréquence + élevée pour TPO long (2 j après la réaction)
  - 3,9 % vs 9,7 %,  $P < 0,05$

**TPO « 2j de + » = + performant**

3- Peut-on effectuer des réintroductions aux BL chez l'enfant en ambulatoire/ville ?



? ?

# 3- TPO gradué?

Etudes où les TPO (pour des suspicions d'HS non immédiate) ont été réalisés avec une **un TPO gradué**

Studies performing drug provocation tests with fractionated/incremental doses					
Study	Number of children	History of reaction	Protocol	Positive DPT	Timing of reaction in case of IR after the fractionated doses
Mori et al. (2015) <sup>1</sup>	200	38 IR 152 NIR 10 undefined	1/10 – 2/10 – 7/10	3/36 IR (8.3%) 14/141 NIR (9.9%)	All reacted >1 h after the last dose (7/10)
Labrosse et al. (2018) <sup>16</sup>	130	130 NIR	1/100 – 1/10 – full dose	6/130 (4.6%)	Not reported
García Rodríguez et al. (2019) <sup>23</sup>	97	97 NIR	1/4 – 1/2 – full dose every 30 min	3/14 IR (21.4%) 11/14 NIR (78.6%)	2 reacted 1 h after the administration of the 2 <sup>nd</sup> dose
Kulhas Celik et al. (2020) <sup>15</sup>	365	365 NIR	Graded (not specified)	10/365 (2.7%)	4 reacted after the 1 <sup>st</sup> dose
Ponvert et al. (2011) <sup>25</sup>	1431	162 IR 1269 NIR	Graded (1 – 10 mg, then) incremental)	177/1087 NIR (16.7%)	Not reported
Zambonino et al. (2014) <sup>26</sup>	783	66 IR 717 NIR	1/4 – 1/4 – 1/2	51/717 NIR (7.1%)	65% of children reacted within 6–24 h, but the timing is not reported
Atanaskovic-Markovic et al. (2016) <sup>27</sup>	1026	1026 NIR	1/100 – 1/10 – full dose	19/1026 (1.8%)	All reacted at home
Mill et al. (2016) <sup>28</sup>	818	Both IR and NIR	1/10 – 9/10	48/818 (5.8%)	17 reacted within 1 h <sup>a</sup> 31 reacted after 1 h
Vezir et al. (2016) <sup>29</sup>	119	119 NIR	Graded (not specified)	4/119 (3.4%)	1 reacted after the 3 <sup>rd</sup> dose
Pouessel et al. (2019) <sup>30</sup>	91	91 NIR	1/10 – 9/10	3/13 IR (23%) 10/13 NIR (77%)	3 reacted during hospitalization, but the timing is not specified

→ La plupart des réactions sont après la deuxième dose (DOSE PLEINE), ET à domicile

### 3- Dose unique en une seule fois?

Etudes où les TPO (pour des suspicions d'HS non immédiates) ont été réalisées avec une **dose unique en une seule fois**

Studies performing drug provocation tests with a single-dose all at once				
Study	Number of children	History of reaction	Positive DPT	Timing of reaction
Prieto et al. (2021) <sup>20</sup>	194	194 NIR	24/194 (12.4%)	No IR
Allen et al. (2020) <sup>24</sup>	136	102 NIR	3/102 (3%)	No IR
Caubet et al. (2011) <sup>32</sup>	88	88 NIR	6/88 (6.8%)	1 reacted after 30 min
Jaoui et al. (2019) <sup>33</sup>	446	446 NIR	39/456 (8.6%)	No IR
Wang et al. (2020) <sup>34</sup>	53	49 NIR or unknown	0	No positive DPT

**SAFE**

Légère = urticaire

Note: Only studies including non-immediate reactions (NIR) are reported.

# 3- Dose unique en une seule fois le 1<sup>er</sup> jour?

Simplifying the drug provocation test in non-immediate hypersensitivity reactions to amoxicillin in children: The experience of a tertiary care allergy unit

Giulia Liccioli<sup>1</sup> | Mattia Giovannini<sup>1</sup> | Jean-Christoph Caubet<sup>2</sup> | Simona Barni<sup>1</sup> |  
Lucrezia Sarti<sup>1</sup> | Paola Parronchi<sup>3</sup> | Manuela Capone<sup>3</sup> | Leonardo Tomei<sup>1</sup> |  
Francesca Mori<sup>1</sup>

Etude rétrospective- Italie- monocentrique  
Réaction non immédiate Amox ou Amox-Ac Clav  
354 enfants (âge réaction: 4.8 ans)  
TC et **TPO 10%-20%-70% (/ 30 min)- prolongé 5 j**

23 TPO +  
1 seule réaction immédiate  
(après 1/10) non grave  
Tous les TPO + avaient une  
histoire de réaction dans les 6h  
suivant la dernière prise ATB

PAI 2022

Cutaneous manifestation of the index reaction: n (%)	
Delayed urticaria	172
Maculopapular exanthema	61
Macular exanthema	33
Papular exanthema	23
Angioedema	14
Unspecific	14
Other type (scarlatiniform, morbilliform)	4
Combination of more than a type of rash	33

Characteristics of the positive DPT	Total (N = 23)
Gender, male: n (%)	11 (47.8%)
Culprit drug	
Amoxicillin	2 (8.5%)
Amoxicillin-clavulanic acid	21 (91.5%)
Personal history of atopy (inhalant or food allergy): n (%)	2 (8.5%)
Timing of reaction	
On the fifth day of DPT at home, after 24–48 h since the last dose	11
On the first or second day of DPT at the hospital setting, after 2–8 h since the last dose (only 1/11 started the reaction about 30 min after the last dose)	11
On the first day of DPT at the hospital setting, 30 min after the first administration of 1/10 of the therapeutic dose	1

➔ **TPO 1 seule dose unique si  
réaction NI légère >6h safe et  
suffisant**

➔ *TPO gradué sous surveillance si  
réaction dans les 6 h suivant la  
dernière prise*

<sup>1</sup> *Urticaire isolée / TPO 6 mois + tard: même résultat  
Donc IgE médiée??*

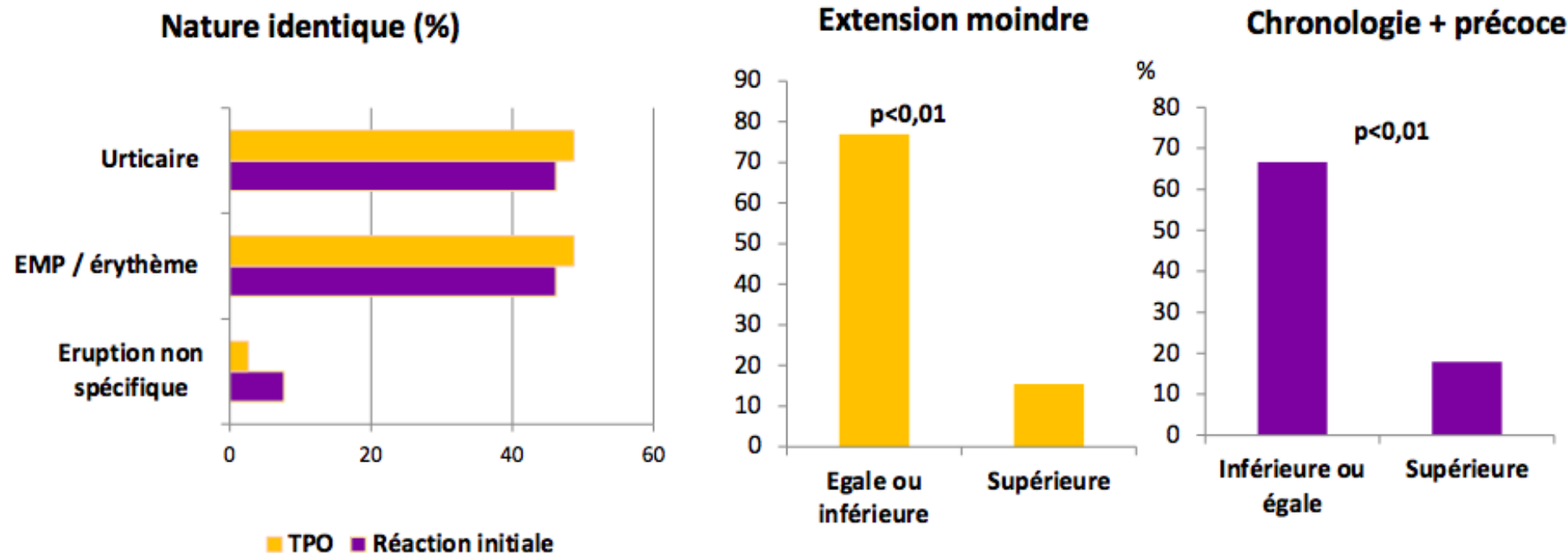


# 3- Peut-on effectuer des réintroductions aux BL chez l'enfant en ambulatoire ?

## TPO directs en consultation pour réactions retardées bénignes aux bêta-lactamines

N=456 enfants , 3.6 ans, réactions retardées non sévères bêta-lactamines  
TPO ambulatoires directs, positifs 39 cas (8.6%)  
Sécurité ?

Pas de signaux de danger, aucune réaction immédiate  
Risque de biais de mémorisation faible  
En consultation...mais à hôpital



# 3- TPO : une dose unique pour les réactions immédiates cutanées bénignes?

## Establishing Amoxicillin Allergy in Children Through Direct Graded Oral Challenge (GOC): Evaluating Risk Factors for Positive Challenges, Safety, and Risk of Cross-Reactivity to Cephalosporines

JACI Pract 2021

Rutherford Exius, MSc<sup>a,b</sup>, Sofianne Gabrielli, MSc<sup>a,b</sup>, Elissa M. Abrams, MD<sup>c,d</sup>, Andrew O'Keefe, MD<sup>e</sup>, Jennifer L.P. Protudjer, PhD<sup>c,f,g,h,i,j</sup>, Elana Lavine, MD<sup>k,l,m</sup>, Tracy Pitt, MD<sup>l,m,n</sup>, Adelle Atkinson, MD<sup>k</sup>, Thomas Eiwegger, MD<sup>o</sup>, Christine McCusker, MD<sup>o</sup>, and Moshe Ben-Shoshan, MD<sup>a,b</sup> *Montreal, QC, Canada; Winnipeg, MB, Canada; Vancouver, BC, Canada; St John's, NL, Canada; Stockholm, Sweden; and Toronto and Kingston, ON, Canada*

Etude prospective multicentrique-Canada  
1914 enfants: réactions bénignes post Amox (immédiate ou retardée)  
TPO gradué 10-90%

<10% HSA

PAS D'ANAPHYLAXIE

da; Winnipeg, MB,  
anada

	TPO négatif	TPO positif	
	94.6%	N=42 (2.2%) IR légère (<1h)	N= 61 (3.2%) NIR légère
Time to initial suspected reaction			
<5 min	2.3	12.5	1.6
5-60 min	11.7	7.5	3.3
1-8 h	31.9	37.5	36.1
>8 h	41.1	30.0	44.3
Unknown	13.0	12.5	14.8
Duration of symptoms in initial suspected reaction			
1-3 d	63.5	70.0	54.1
4-7 d	25.3	15.0	26.2
More than 7 d	7.4	12.5	19.7
I do not know	3.9	2.5	0.0
Reaction occurred after how many days of treatment			
1-3 d	52.0	61.9	42.6
4-7 d	25.4	21.4	31.1
>7 d	16.4	7.1	21.3
Posttreatment	3.5	7.1	4.9
Do not know	3.2	2.4	1.6

# 3- TPO : une dose unique pour les réactions immédiates cutanées bénignes?

**TPO direct : diagnostic précis et safe en cas de réactions bénignes (immédiates ou retardées post BL chez l'enfants)**

Exius et al. JACIP 2021

## EDITORIAL

Avenir?

## **New perspectives on drug allergy in children**

Suspicion HS aux BL

Réactions cutanées bénignes  
isolées / Faibles risques  
EMP/Urticaire/ angioedème

TPO direct ?

Alvarez, Caubet, PAI 20223

Arikoğlu T...Caubet J. New diagnostic perspectives in the management of pediatric beta-lactam allergy. PAI. 2022

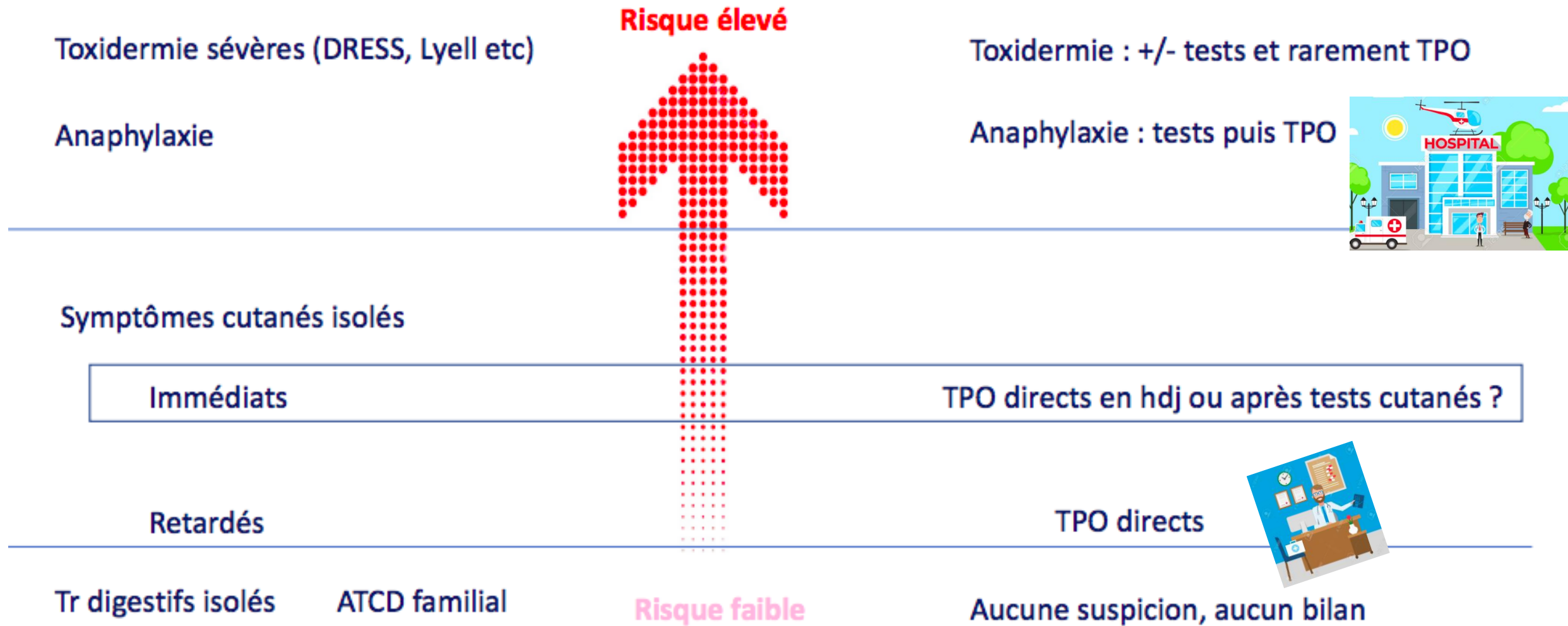
### 3- Peut-on effectuer des réintroductions aux BL chez l'enfant en ambulatoire ?

Raisons financières

Réalisation des TP	Coût
Milieu (de type) hospitalier	600-1200 € / 24h
Domicile	quelques € / 24h (médicaments)

**Capacités d'accueil limitées en milieu hospitalier**

# Evaluation du risque en cas de réexposition au médicament



# 4- Alternatives ATB dans l'attente du bilan allergologique

## Règles générales

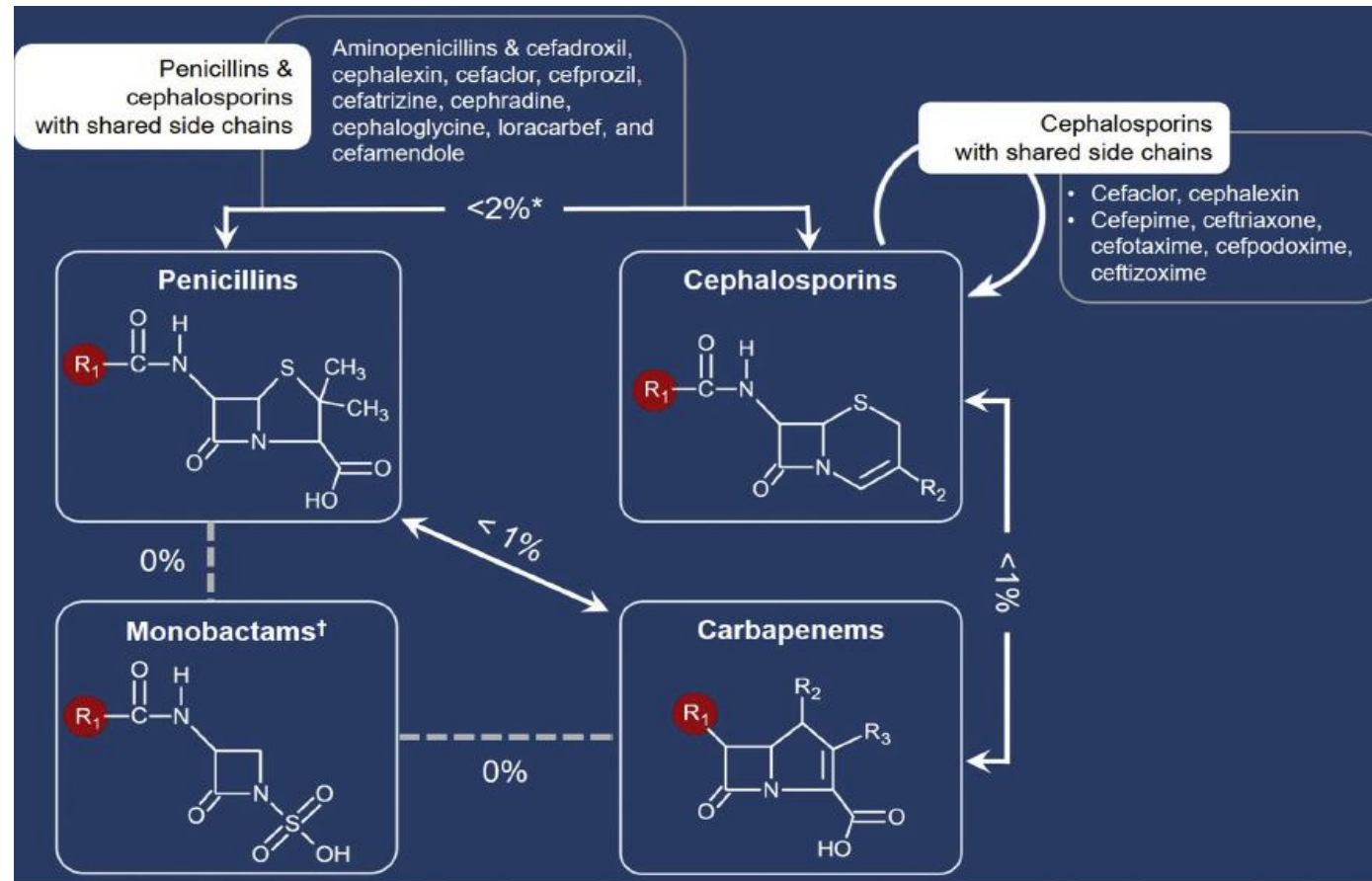
- » Éviction de l'ATB suspect et des molécules proches/susceptibles de croiser
- » Prescription d'ATB d'autres classes/familles

## Exemples

ATB suspectés	ATB autorisés (en pratique courante)
Pénicillines	C2G (Zinnat) – C3G (Orelox, Oroken)
C1G	C3G
C2G-C3G	Pénicillines (amoxicilline)

# Réactions croisées entre bêtalactamines: type immédiat

< **2%**



**912 TPO céphalosporines: 2 + (0.2%)**

# Réactions croisées entre bêtalactamines: **type retardée**

3 études adultes: évaluation de la réactivité croisée pour les HSA retardées

Allergie Pénicillines:

**1 083 TPO aux céphalosporines  
→ 3 (0,3 %) positives**

Pas de réactivité croisée avec les Carbapénèmes et Monobactames

Romano et al. J Allergy Clin Immunol. 2016  
Trcka J et al. J Antimicrob Chemother. 2007  
Phillips E et al. Allergy. 2001

Romano et al. Allergy 2019

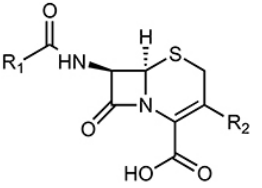
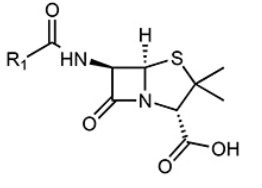
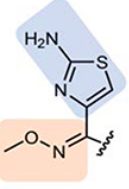
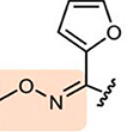
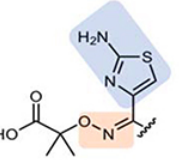


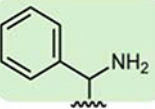
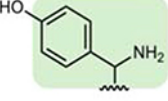
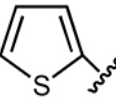
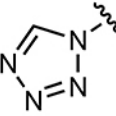
# Réactions croisées: les alternatives

[illegible]

**FIGURE 3.** Comparison of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> structural similarities between β-lactam drugs. Drugs that have identical R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> structures are listed as R1 (red cell) or R2 (gold cell). If only the ring or branch chain moiety of the R<sub>1</sub> structure is identical, it is listed as R1' or R1'', respectively. Drugs that have similar R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> structures are listed as r1 or r2. If only the ring or branch chain moiety of the R<sub>1</sub> structure is similar, it is listed as r1' or r1'', respectively. Blank cells imply no R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> structural similarities.

# Partage des chaînes latérales R1 entre céphalosporines et le autres BL

	Cephalosporin Parent Structure	Penicillin Parent Structure
		
R1 Structure	Cephalosporins with denoted R1 moiety	Penicillins with denoted R1 moiety
Group 1 	Ceftriaxone C3G: Rocéphine® Cefotaxime Claforan® Cefepime C4G:Axepime® Cefpodoxime Orelox® Cefditoren (may cross react with Group 2 & 3 cephalosporins)	
Group 2 	Cefuroxime C2G: Zinnat® (may cross react with Group 1 & 3 cephalosporins)	
Group 3 	Ceftazidime C3G: Fortum® (may cross react with Group 1 & Group 2 cephalosporins)	Aztreonam

Group 4 A 	Cefaclor C1G: Alfatil® Cephalexin	Ampicillin
Group 4 B 	Cefadroxil Cefprozil calmoxyl®	Amoxicillin
Group 5 	Cephalothin Cefoxitin	
Group 6 	Cefazolin C1G Ceftezole*	

# HS betalactamines/ PEC et alternatives

Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper

Antonino Romano<sup>1</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>2</sup> | Annick Barbaud<sup>3</sup> |  
Andreas J. Bircher<sup>4</sup> | Knut Brockow<sup>5</sup> | Jean-Christoph Caubet<sup>6</sup> | Gulfem Celik<sup>7</sup> |  
Josefina Cernadas<sup>8</sup> | Anca-Mirela Chiriac<sup>9,10</sup> | Pascal Demoly<sup>9,10</sup> |  
Lene H. Garvey<sup>11,12</sup> | Cristobalina Mayorga<sup>13,14</sup> | Alla Nakonechna<sup>15,16</sup> |  
Paul Whitaker<sup>17</sup> | Maria José Torres<sup>14</sup>

Allergy 2019

**TABLE 3** Algorithmic approach to patients with histories of hypersensitivity reactions to specified penicillins and/or cephalosporins and an immediate need for antibiotic therapy, when referral to an allergist is not feasible

Nonimmediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects	Immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects	Nonimmediate or immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins Low-risk subjects
<p>↓</p> <p>Avoid using penicillins and cephalosporins; use non-BL antibiotics by microbial coverage</p> <p>OR</p> <p>Use carbapenems or aztreonam<sup>a</sup> by graded challenge<sup>b</sup>, after careful risk benefit analysis in SJS/TEN</p> <p>OR</p> <p>Use by graded challenge third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins<sup>b</sup> or penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins<sup>b</sup>, very carefully in SJS/TEN</p>	<p>↓</p> <p>Avoid using the entire class of the responsible BL;</p> <p>OR</p> <p>Use by graded challenge third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins<sup>c</sup> or penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins<sup>c</sup></p> <p>OR</p> <p>Use carbapenems or aztreonam<sup>a</sup> by graded challenge<sup>c</sup></p> <p>OR</p> <p>Use non-BL antibiotics by microbial coverage</p>	<p>↓</p> <p>Use full-dose third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins or full dose penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins</p> <p>OR</p> <p>Use full-dose carbapenems or aztreonam<sup>a</sup></p> <p>OR</p> <p>Use non-BL antibiotics by microbial coverage</p>

# Histoire naturelle des HS retardées bénignes aux BL



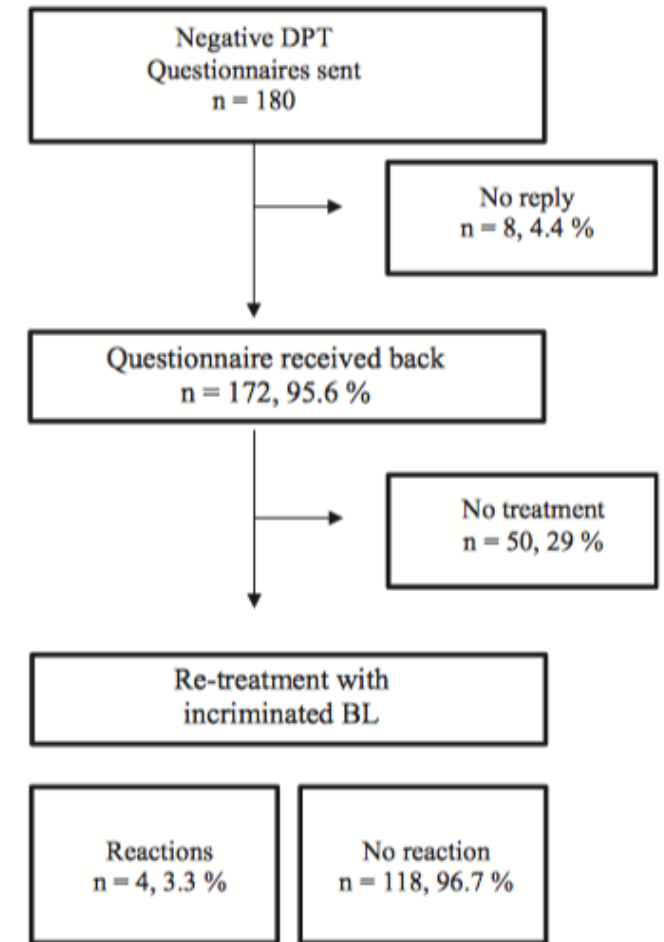
- Etude prospective, HUG Suisse
  - Enfants entre 2006 et 2011: TPO + : rash retardé au BL
- ➔ **Nouveau TPO 3 ans + tard**
- ➔ Si TPO - : Q? pour savoir si BL repris sans réaction

18 enfants avec TPO +

- **16 enfants (89%): TPO –**
- 2 enfants: rash MP bénin

-> 11 ont repris des BL sans réaction

Intêret de challenger 3 ans plus tard les HSA bénignes ?



**VPN TPO 97%**

# En conclusion

- Large panel de réactions immédiates ou retardées sous ATB chez l'enfant
- La majorité = rash maculo-papuleux retardé bénin ou urticaire retardée
  - ➔ pas de tests cutanés (mauvaises sensibilité) ➔ TPO
- **Interrogatoire minutieux / photos**
- **Délai d'apparition de la réaction par rapport à la prise du médicament**
- Signes de gravité? Durée?
- Savoir reconnaître les formes sévères d'allergie médicamenteuse
- Toujours rechercher l'existence d'une **réactivité croisée** entre les différentes bétalactamines pour éviter des évictions larges préjudiciables et non justifiées
- *Possibilité d'une induction de tolérance devant une HS confirmée aux bétalactamines*

# Que peut-on faire en ville?



- ☐ Tout
- ☐ Rien
- ☐ Le bilan allergologique
- ☐ Le test de réintroduction
- ☐ Le tri

# Que peut-on faire en ville?



☒ Tout

☒ Rien

☐ Le bilan allergologique: PARFOIS

☐ Le test de réintroduction: PARFOIS

☐ Le tri: OUI



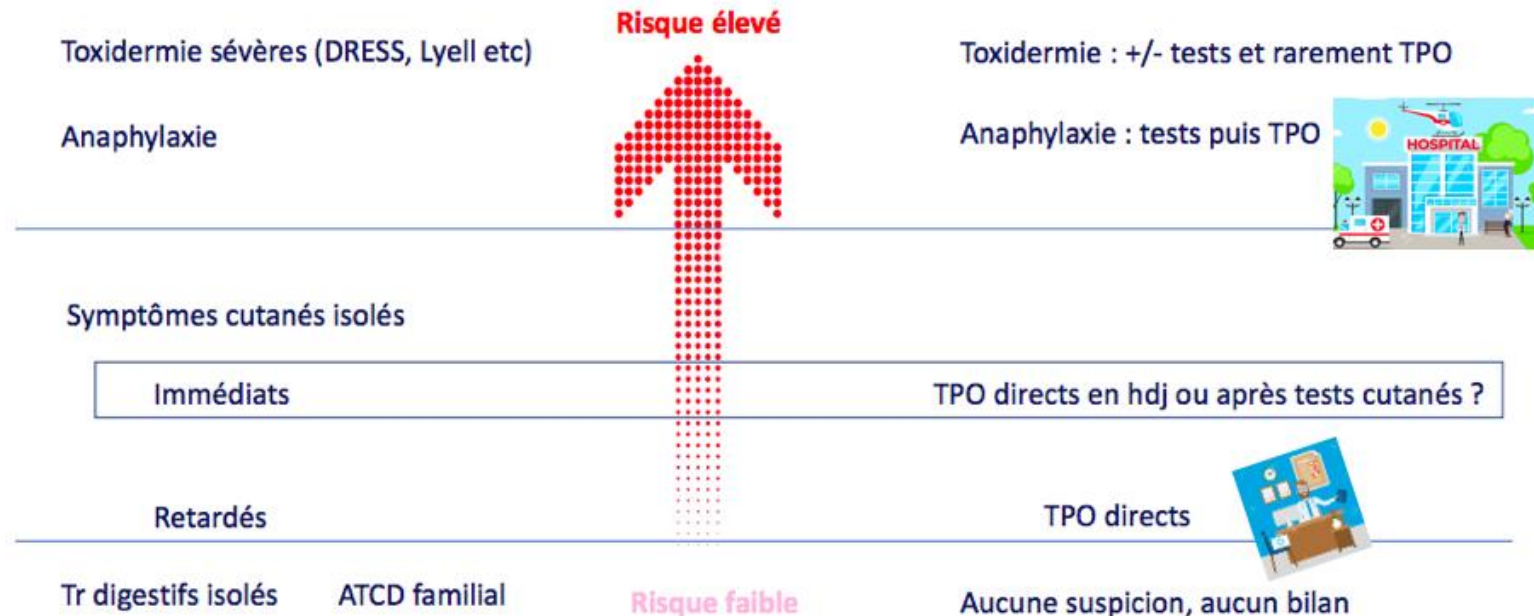
# Indication d'un bilan allergologique à l'hôpital chez l'enfant

## URTICAIRE+...

- Immédiat 1-6h après la 1ère prise
- +/-Signes associés:
  - ORL, toux, signes digestifs , malaise

## RASH + ...

- Prolongé > 5jours
- Prurit intense et prolongé
- Arthralgies et reprise fébrile
- Signes de gravité : desquamation, atteinte muqueuse





# Signes d'alerte : bilan à l'Hôpital (Centre expert)

Anaphylaxie

Erythrodermie

Erosion  
muqueuse/  
bulles /  
décollement

Pustules /  
pseudo-  
cocardes



Œdème face

Durée >10-15j

Eruption  
douloureuse

Atteinte  
viscérale

+ **Problème des réactions mal étiquetées ou de chronologie imprécise → bilan à l'hôpital**

Eruptions cutanées sous AINS chez l'enfant

# EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents

Mona Kidon<sup>1</sup>  | Natalia Blanca-Lopez<sup>2</sup> | Eva Gomes<sup>3</sup> | Ingrid Terreehorst<sup>4</sup> |  
Luciana Tanno<sup>5,6,7</sup> | Claude Ponvert<sup>8</sup>  | Chiang Wen Chin<sup>9</sup> | Jean Christoph Caubet<sup>10</sup> |  
Ozge Soyer<sup>11</sup> | Francesca Mori<sup>12</sup> | Miguel Blanca<sup>13</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>14</sup> 

ENDA (European Network on Drug Allergy)  
EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

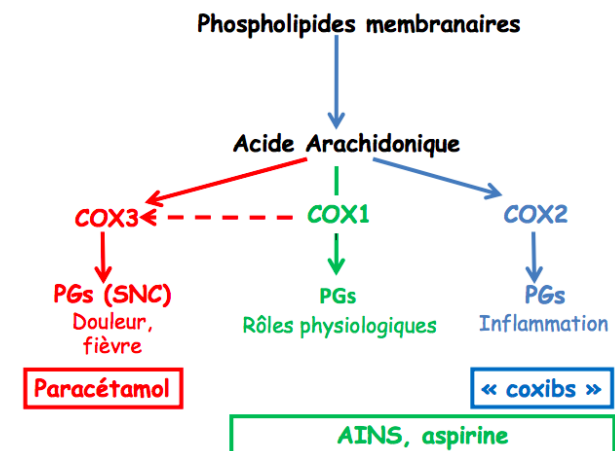
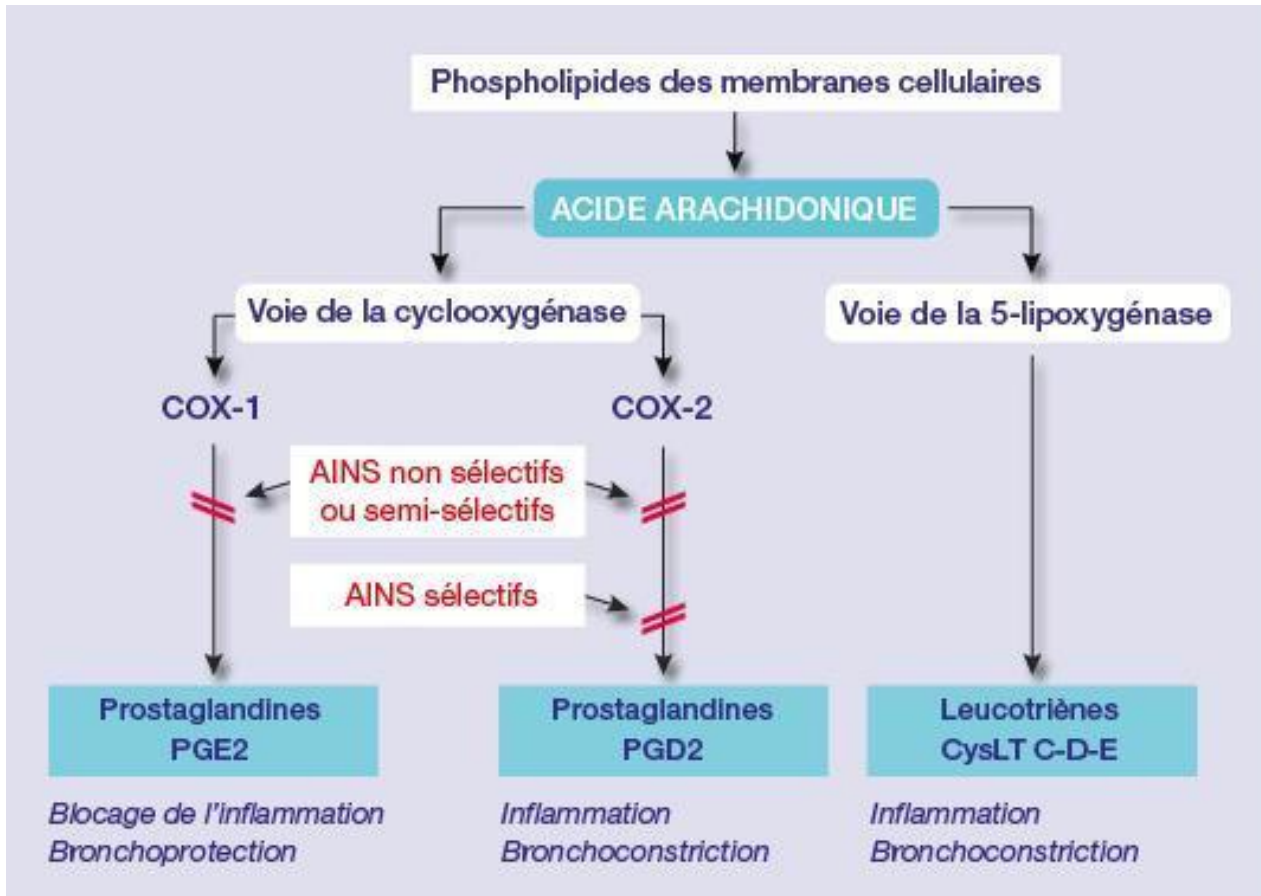
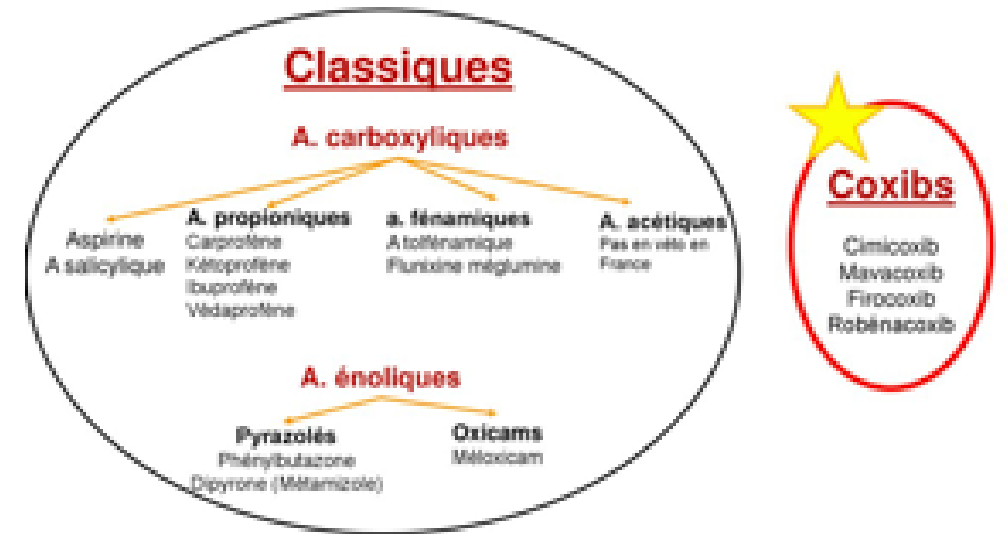


2018

➔ **Guideline: prise en charge diagnostique et thérapeutique des enfants et adolescents présentant une réaction d'HS aux AINS**



# Classification des AINS



# Epidémiologie des HS aux AINS chez l'enfant

- AINS= **un des médicaments les + souvent responsables de réaction chez l'enfant et adolescents**

Liew WK et al, Asia Pac Allergy 2013  
Jares EJ et al, JACI in pract, 2015

- Même si réactions légères: limitation pour les prescriptions ultérieures / réactions possible à d'autres AINS

Group	Drugs	
Salicylic acid derivatives	Acetylsalicylic acid (Aspirin)	Aspirine
	Sodium salicylate	
	Diffunisal	
	Salicylsalicylic acid	
	Sulfasalazine	
	Olsalazine	
Para-aminophenol derivatives	Acetaminophen	paracétamol
Indol and indene acetic acid	Indomethacin	indocid
	Sulindac	
	Etodolac	
Heteroaryl acetic acid	Ibuprofen	ibuprofene
	Neproxen	
	Flurbiprofen	
	Ketoprofen	
	Fenoprofen	
	Oxaprozin	
Anthranilic acid (fenemates)	Mefenamic acid	Ponstyl
	Meclofenamic acid	
Enolic acid derivatives (oxicams)	Piroxicam	
	Tenoxicam	
	Meloxicam	

Kowalski ML, JACI, 2015

➔ **Ibuprofene / paracétamol les + Fréquents chez l'enfant**

Alves C et al, Allergol Immunopath, 2017  
Hassani A et al, Eur J Dermatol, 2008

# Véritable HS allergique aux AINS ?

\*P122

## Multicenter Retrospective Study On NSAIDs Hypersensitivity In Children



Mori F<sup>1</sup>, Atanaskovic-Markovic M<sup>2</sup>, Blanca Lopez N<sup>3</sup>, Gomes E<sup>4</sup>, Gaeta F<sup>5</sup>, Sarti L<sup>1</sup>, Bergmann MM<sup>6</sup>, Tmusic V<sup>2</sup>, Valluzzi R<sup>6</sup>, Caubet JC<sup>7</sup>

❖ 693 enfants venant de Florence, Madrid, Belgrade, Geneve, Rome, Porto

❖ Suspicion d' HS aux AINS →  
19,6% confirmés par un TPO

Pediatric Allergy and Immunology



ORIGINAL ARTICLE

DRUG

## Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs

Mathias Cousin<sup>1</sup>, Anca Chiriac<sup>1,2</sup>, Nicolas Molinari<sup>3</sup>, Pascal Demoly<sup>1,2</sup> & Davide Caimmi<sup>1,2</sup>

- ❖ Etude prospective de Septembre 1996 à Juillet 2015 au CHU de Montpellier
- ❖ 635 enfants avec anamnèse d'HS possible aux AINS

❖ TPO: + 107/635 (16.9%)

# Terminologie des HS aux AINS

**TABLE I.** Current classification of aspirin and NSAID-induced reactions<sup>8</sup>

Type of reaction	Clinical manifestation	Timing of reaction	Underlying disease	Cross-reactive
NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD)	Respiratory	Acute	Asthma/rhinosinusitis	Cross-reactive
NECD	<b>Cutaneous</b>		<b>Chronic urticaria</b>	
NIUA	<b>Cutaneous</b>		<b>No or atopy</b>	
SNIUAA	<b>Cutaneous/anaphylaxis</b>		<b>No</b>	Non-cross-reactive
Single NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved	Delayed onset	No	

Immédiate IgE médiée

Retardée-LT

# Terminologie des HS aux AINS

**TABLE I.** Current classification of aspirin and NSAID-induced reactions<sup>8</sup>

Type of reaction	Clinical manifestation	Timing of reaction	Underlying disease	Cross-reactive
NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD)	Respiratory	Acute	Asthma/rhinosinusitis	Cross-reactive
NECD	Cutaneous		Chronic urticaria	
NIUA	Cutaneous		No or atopy	
SNIUAA	Cutaneous/anaphylaxis		No	Non-cross-reactive
Single NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved	Delayed onset	No	

Cross intolerant

## Cross intolérant: réactions à plusieurs AINS

Mécanisme physiopathologique: **pharmacologique** (?):

→ inhibition COX-1 + défaut de régulation intrinsèque du métabolisme de l'acide arachidonique

cofacteurs



Study	N° patients	Age	Confirmed HS	SR vs CI	DPT
Cavkaytar et al.	121	7.8 (4.7-10.8)	27%	48% SR, 52% CI	culprit then ASA
Zambonino et al.	63	9 (5.8-11.5)	68.2%	41.9% SR, 58.1% CI	culprit then ASA
Blanca-Lopez et al.	116	7.5 (0.5-14)	26%	17% SR, 83% CI	ASA then culprit
Yilmaz et al.	58	8.9 (4m-17.8)	29%		culprit and then safe alternative
Cousin et al.	635	9 (2-13)	16.9%	75% CI	Culprit then safe alternative
Alves et al.	119	9	7.6%		Culprit
Guvenir et al.	123	83 months	17.4%	80% considered SR	Culprit
Hassani et al.	164	7.2 (7m-17.3)	46.4%	69.1% CI	Culprit then other NSAID
Topal et al.	64	6 (1-17)	25.8%		Culprit then safe alternative
Arikoglu et al.	106	6 (1-18)	25%	33% SR, 66% CI	Culprit then ASA, ibuprofen
Calvo et al.	93	12 (4-17)	28%	50% SR, 50% CI	

**CI:**  
**→ 52-83%**  
**-Age?**  
**-Cofacteurs?**

# Classification des HS aux AINS chez l'enfant: 0-10 ans

Table 1. Classification of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity for the child aged (0-10 y) pediatric population

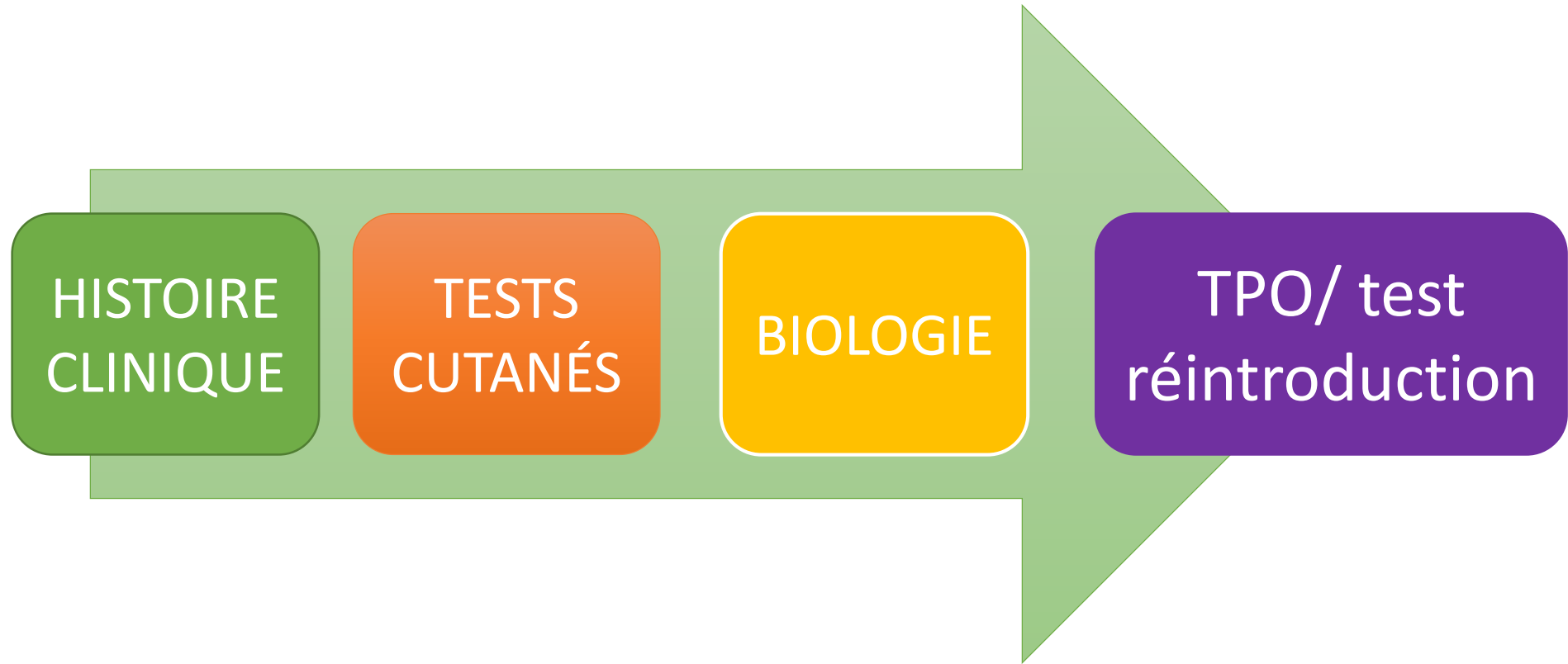
Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of cofactors
Cross-intolerant reactions (Non-allergic)	Non-allergic NSAID hypersensitivity (NERD, NECD, NIUAA)	Urticaria, angioedema, dyspnea, rhinitis, conjunctivitis, anaphylaxis	Immediate (usually from minutes to several hours after exposure)	COX-1 inhibition	Possible
Non-cross-Intolerant reactions (Allergic)	Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Immediate (<1 h)	IgE-mediated	Unknown
	Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved (eg, fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	T-cell-mediated	Unknown

++ NIUA-NIUAA

Table 1. Classification of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity for the child aged (0-10 y) pediatric population

Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of cofactors
Cross-intolerant reactions (Non-allergic)	Non-allergic NSAID hypersensitivity (NERD, NECD, NIUAA)	Urticaria, angioedema, dyspnea, rhinitis, conjunctivitis, anaphylaxis	Immediate (usually from minutes to several hours after exposure)	COX-1 inhibition	Possible
Non-cross-Intolerant reactions (Allergic)	Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Immediate (<1 h)	IgE-mediated	Unknown
	Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved (eg, fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	T-cell-mediated	Unknown

# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant



# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant

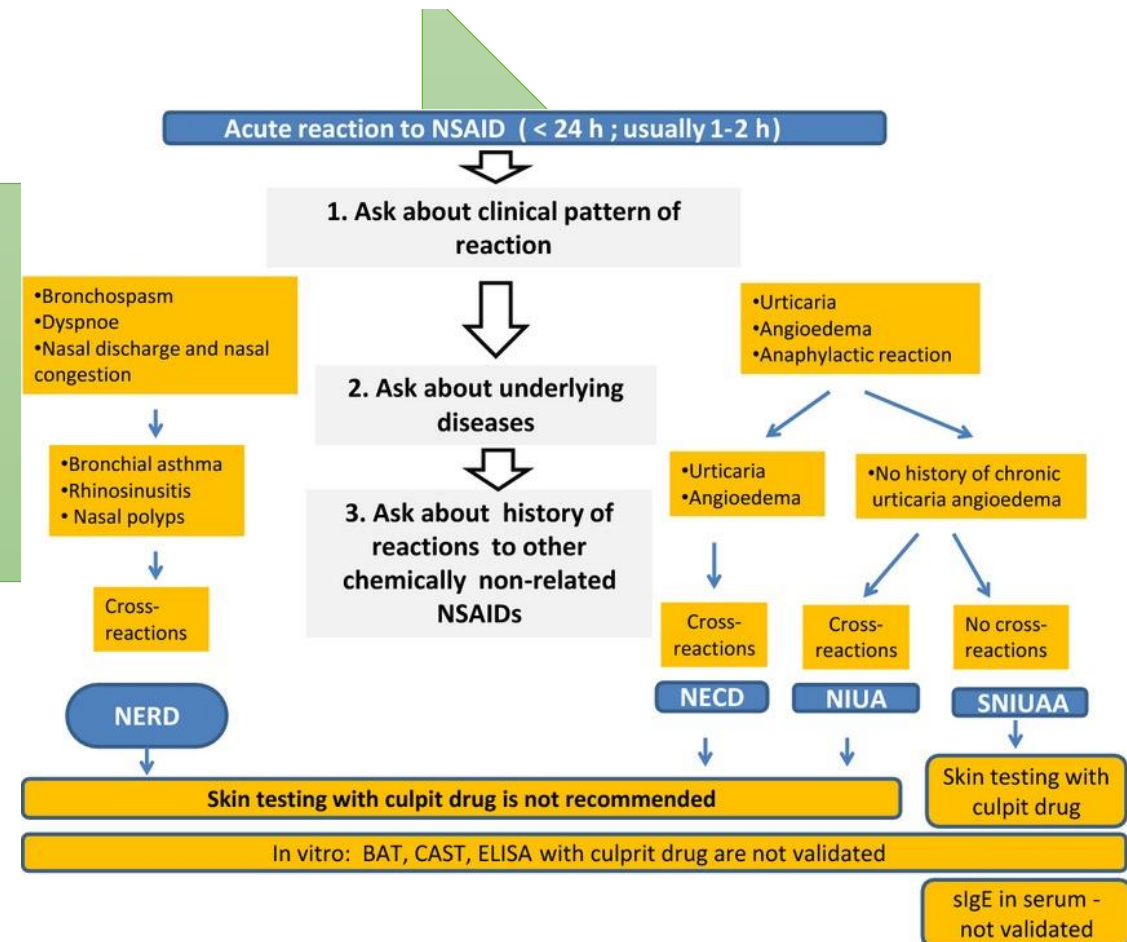
## Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

M. L. Kowalski<sup>1</sup>, R. Asero<sup>2</sup>, S. Bavbek<sup>3</sup>, M. Blanca<sup>4</sup>, N. Blanca-Lopez<sup>5</sup>, G. Bochenek<sup>6</sup>, K. Brockow<sup>7</sup>, P. Campo<sup>4</sup>, G. Celik<sup>3</sup>, J. Cernadas<sup>8</sup>, G. Cortellini<sup>9</sup>, E. Gomes<sup>10</sup>, E. Nizankowska-Mogilnicka<sup>6</sup>, A. Romano<sup>11,12</sup>, A. Szczeklik<sup>13</sup>, S. Testi<sup>14</sup>, M. J. Torres<sup>4</sup>, S. Wöhrl<sup>15</sup> & J. Makowska<sup>1</sup>

Allergy

2013

HISTOIRE  
CLINIQUE



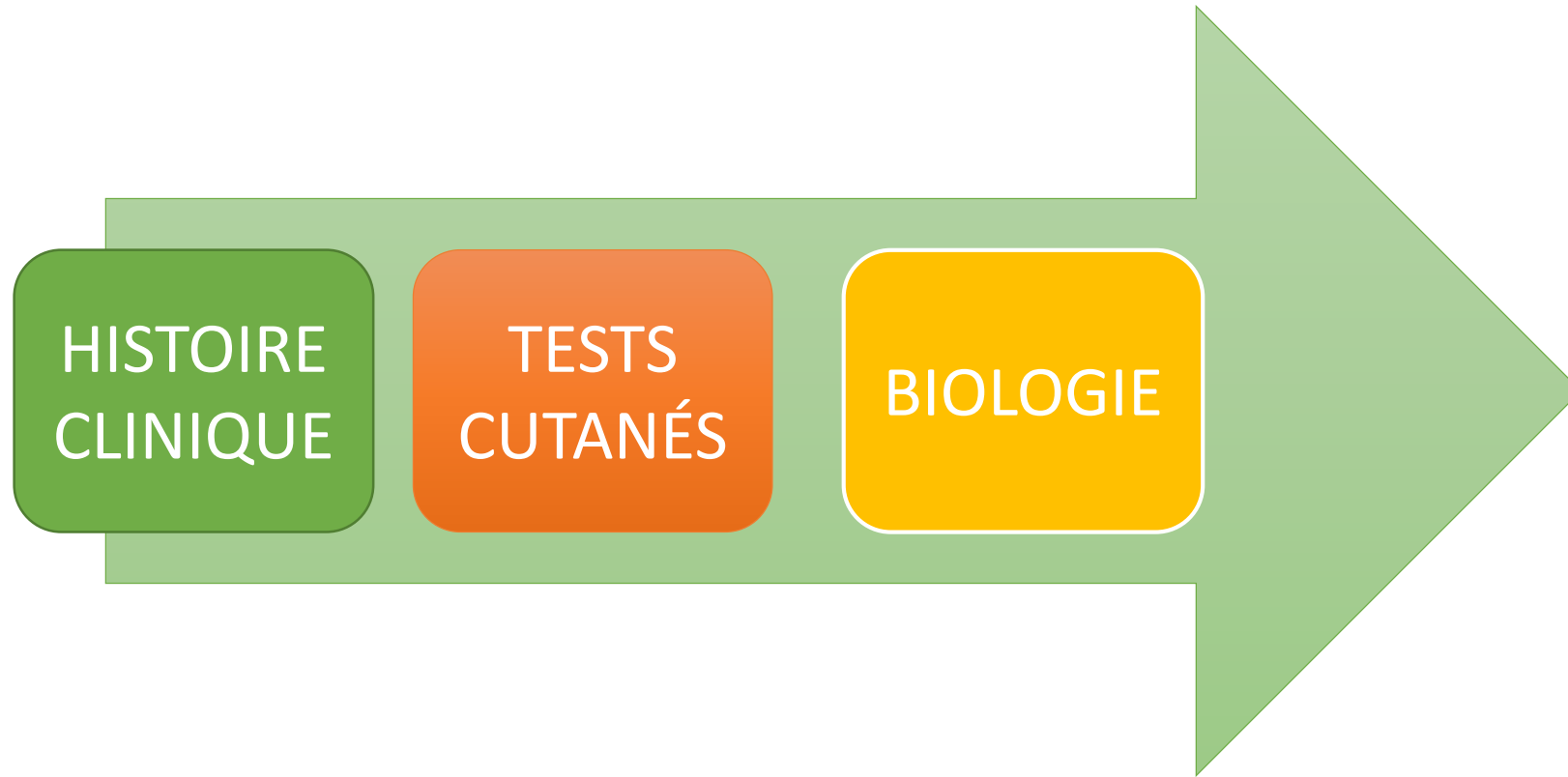
# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant



# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant

		Réactions sélectives						
TESTS CUTANÉS	Mécanisme non immunologique → Pas d'indication	<div><div>Non-cross-intolerant reactions (Allergic)</div><div>Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)</div><div>Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)</div></div> <ul style="list-style-type: none"><li>Paracetamol -&gt; IDR (1mg/ml) + sensible</li></ul> <p><i>Pas de concentration validée pour les AINS: donc pas recommandé</i></p> <p>IDR négative n'exclue pas le diag → TPO</p>						
	<div><div>Cross-intolerant reactions (Non-allergic)</div><div>Non-allergic NSAID hypersensitivity (NERD, NECD, NIUAA)</div></div> <table><thead><tr><th></th><th>Formulation</th><th>Skin test</th><th>Intradermal test</th></tr></thead><tbody><tr><td>Acetaminophen</td><td>Perfalgan®</td><td>10 mg/mL</td><td>1 mg/mL</td></tr></tbody></table> <ul style="list-style-type: none"><li>Réactions retardées: pas de données suffisantes</li></ul>		Formulation	Skin test	Intradermal test	Acetaminophen	Perfalgan®	10 mg/mL
	Formulation	Skin test	Intradermal test					
Acetaminophen	Perfalgan®	10 mg/mL	1 mg/mL					

# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant



# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant

BIOLOGIE

- Nombre limité de tests in vitro disponibles
- BAT: SNIUAA chez adulte
- Se ? Sp? VPN? VPP? : mal définie dans la population pédiatrique
- ➔ IgE, BAT, TTL: pas recommandés



Mayorga C et al, JACI, 2013  
Kowalski ML et al, Allergy 2013  
Kidon M et al, PAI 2018



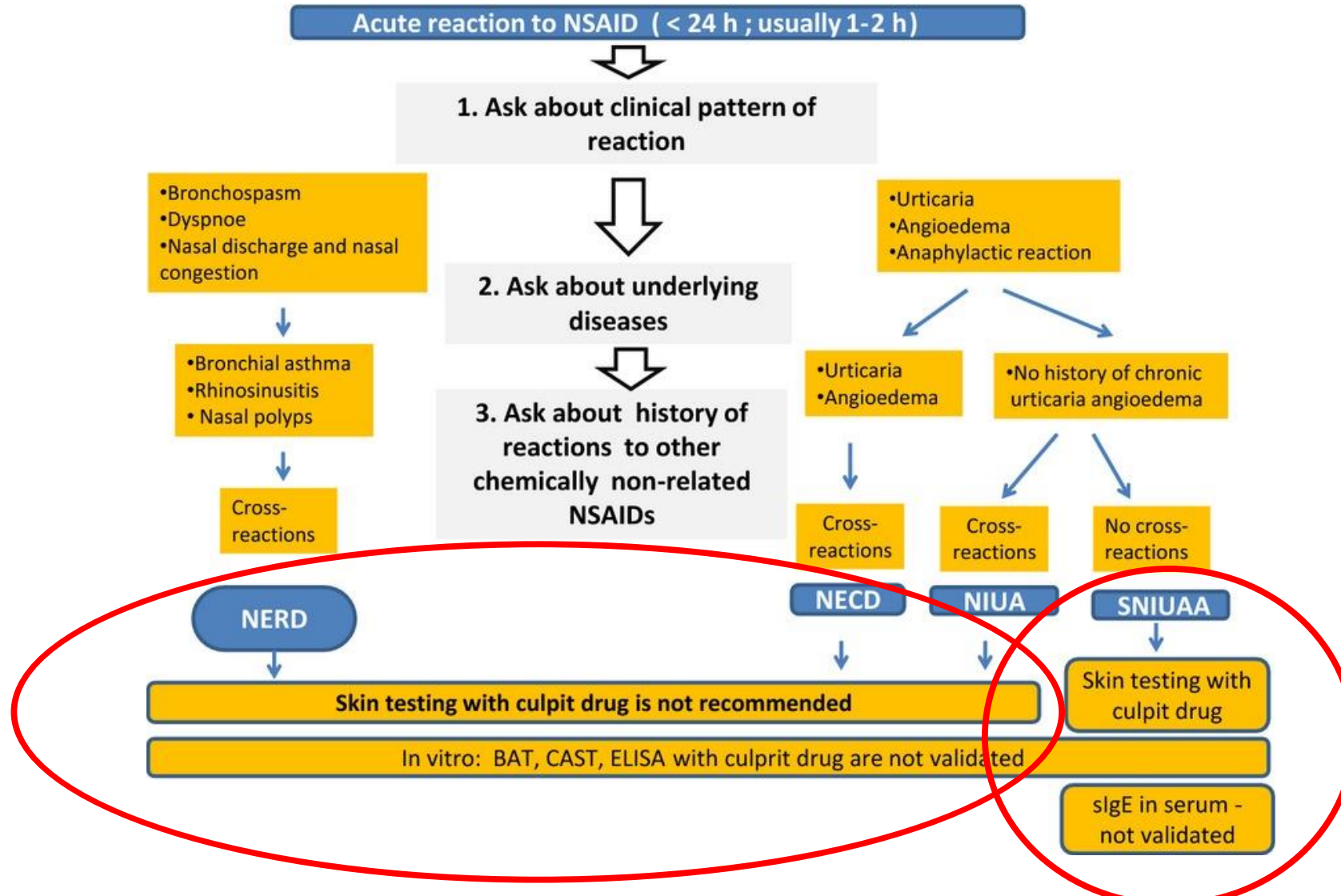
# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant

**Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs**

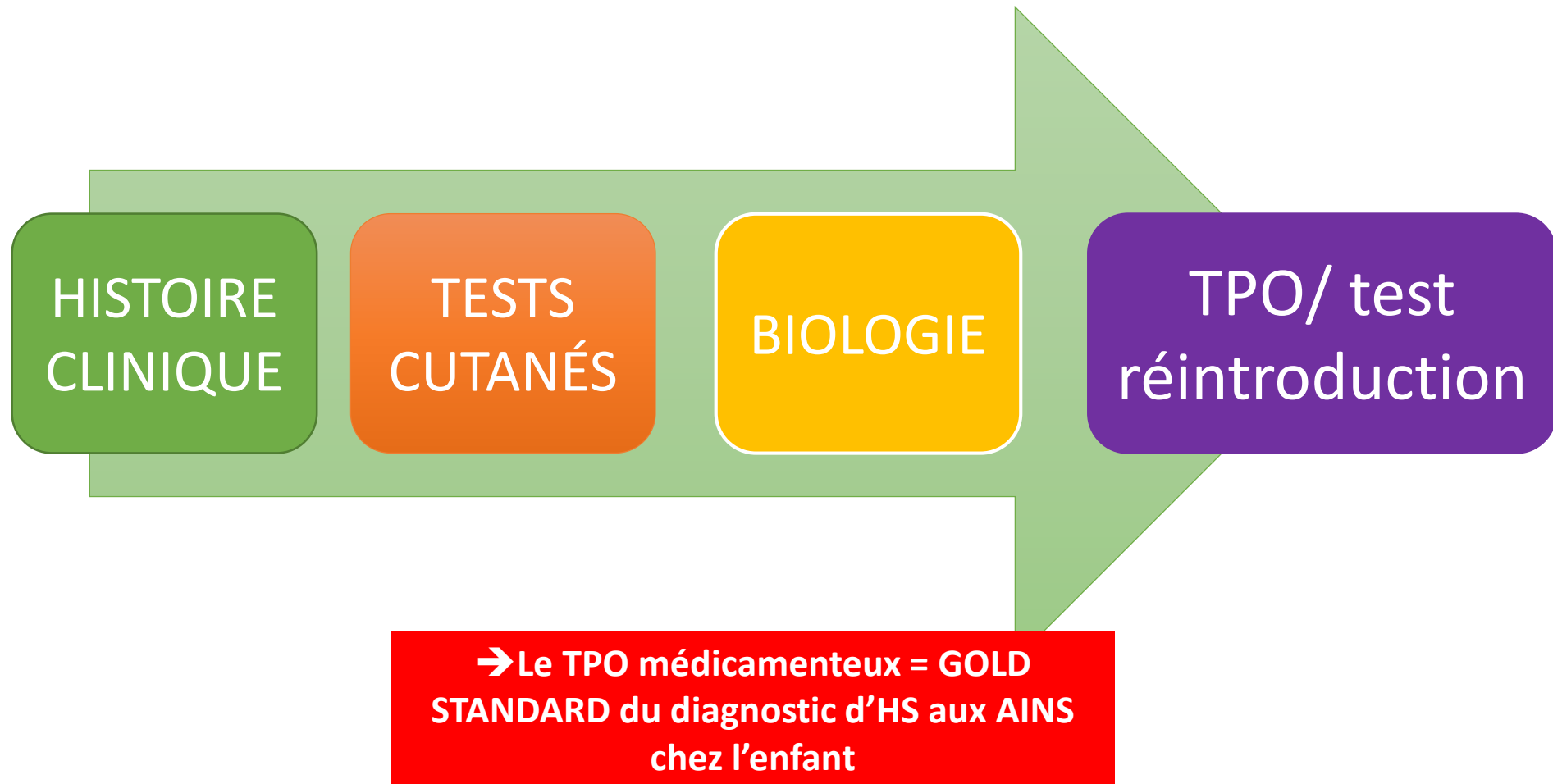
M. L. Kowalski<sup>1</sup>, R. Asero<sup>2</sup>, S. Bavek<sup>3</sup>, M. Blanca<sup>4</sup>, N. Blanca-Lopez<sup>5</sup>, G. Bochenek<sup>6</sup>, K. Brockow<sup>7</sup>, P. Campo<sup>8</sup>, G. Celik<sup>9</sup>, J. Cernadas<sup>8</sup>, G. Cortellini<sup>9</sup>, E. Gomes<sup>10</sup>, E. Nizankowska-Mogilnicka<sup>6</sup>, A. Romano<sup>11,12</sup>, A. Szczeklik<sup>13</sup>, S. Testi<sup>14</sup>, M. J. Torres<sup>4</sup>, S. Wöhrl<sup>15</sup> & J. Makowska

Allergy

2013



# Diagnostic des HS aux AINS chez l'enfant



# Test de provocation orale médicamenteux

**TPO gradué à l'Hôpital**

0.01% - 0.1% - 1% - **10% - 20% - 70%**



Réaction initiale sévère  
Ou mécanisme IgE  
médiée probable

**TPO AINS incriminé**

*Histoire équivoque*

ou

**TPO Aspirine**

*Éliminer une CI*



Study	N° patients	Age	Confirmed HS	SR vs CI	DPT
Cavkaytar et al.	121	7.8 (4.7-10.8)	27%	13SR, 14 CI	Culprit then ASA
Zambonino et al.	63	9 (5.8-11.5)	68.2%	41.9% SR, 58.1% CI	Culprit then ASA
Blanca-Lopez et al.	116	7.5 (0.5-14)	26%	17% SR, 83% CI	ASA then culprit
Yilmaz et al.	58	8.9 (4m-17.8)	29%		Culprit and then safe alternative
Cousin et al.	635	9 (2-13)	16.9%	75% CI	Culprit then safe alternative
Alves	119	9	7.6%		Culprit
Guvenir et al.	123	83 months	17.4%	80% considered SR	Culprit
Hassani et al.	164	7.2 (7m-17.3)	46.4%	69.1% CI	Culprit then other NSAID
Topal et al.	64	6 (1-17)	25.8%		Culprit then safe alternative
Arikoglu et al.	106	6 (1-18)	25%	33% SR, 66% CI	Culprit then ASA, ibuprofen
Calvo	93	12 (4-17)	28%	50% SR, 50% CI	Culprit then safe alternative

**TPO Aspirine  
ou AINS en  
cause?**

# TPO Aspirine? Ou AINS incriminé?

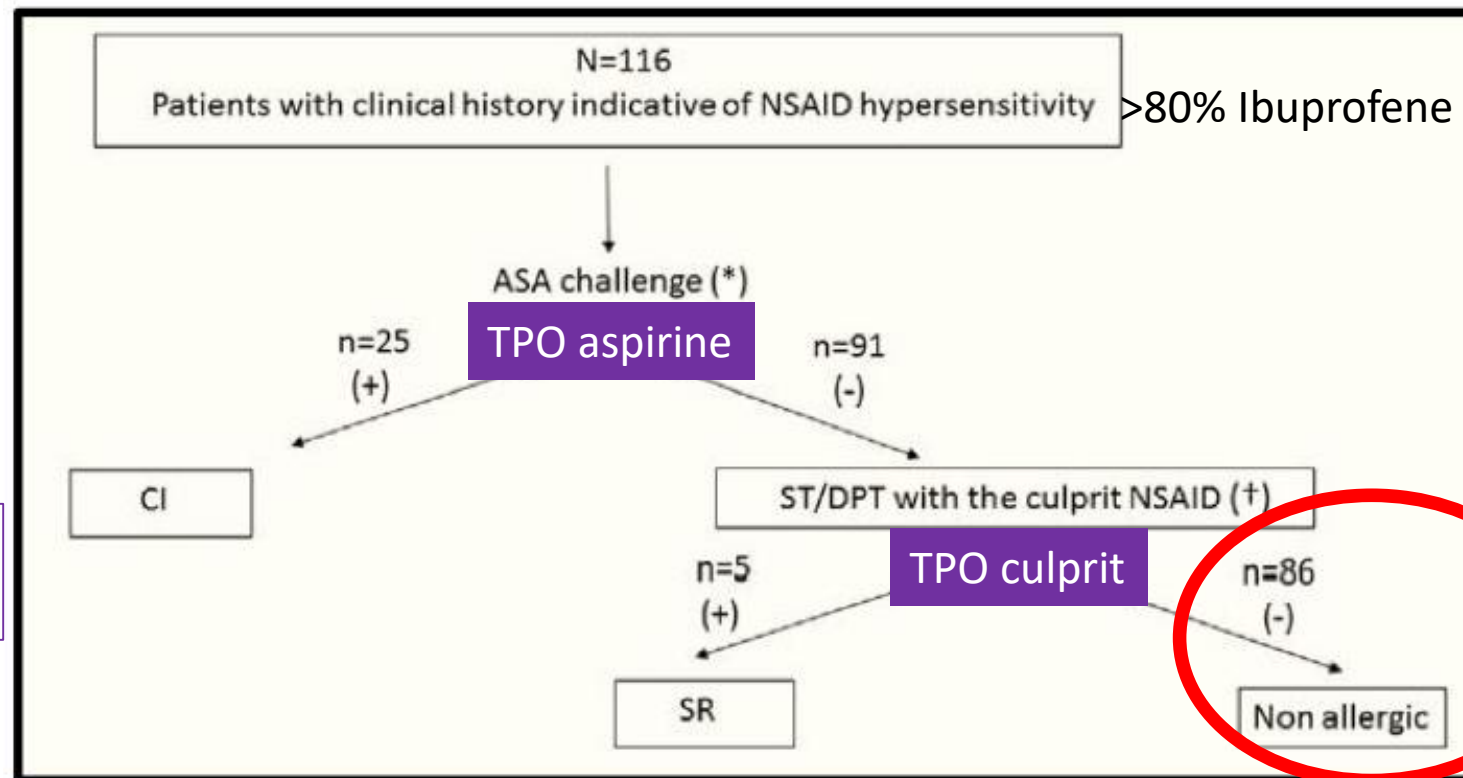
Original Article

## Acetyl Salicylic Acid Challenge in Children with Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Differentiates Between Cross-Intolerant and Selective Responders

Natalia Blanca-López, MD, PhD<sup>a</sup>, Elisa Haroun-Díaz, MD<sup>a</sup>, Francisco Javier Ruano, MD, PhD<sup>a</sup>, Diana Pérez-Alzate, MD<sup>a</sup>, María Luisa Somoza, MD<sup>a</sup>, María Vázquez de la Torre Gaspar, MD, PhD<sup>a</sup>, Francisco Rivas-Ruiz, PhD<sup>b</sup>, Elena García-Martin, PhD<sup>c</sup>, Miguel Blanca, MD, PhD<sup>a</sup>, and Gabriela Canto, MD, PhD<sup>a</sup> *Madrid, Málaga, and Cáceres, Spain*

JACIP 2018

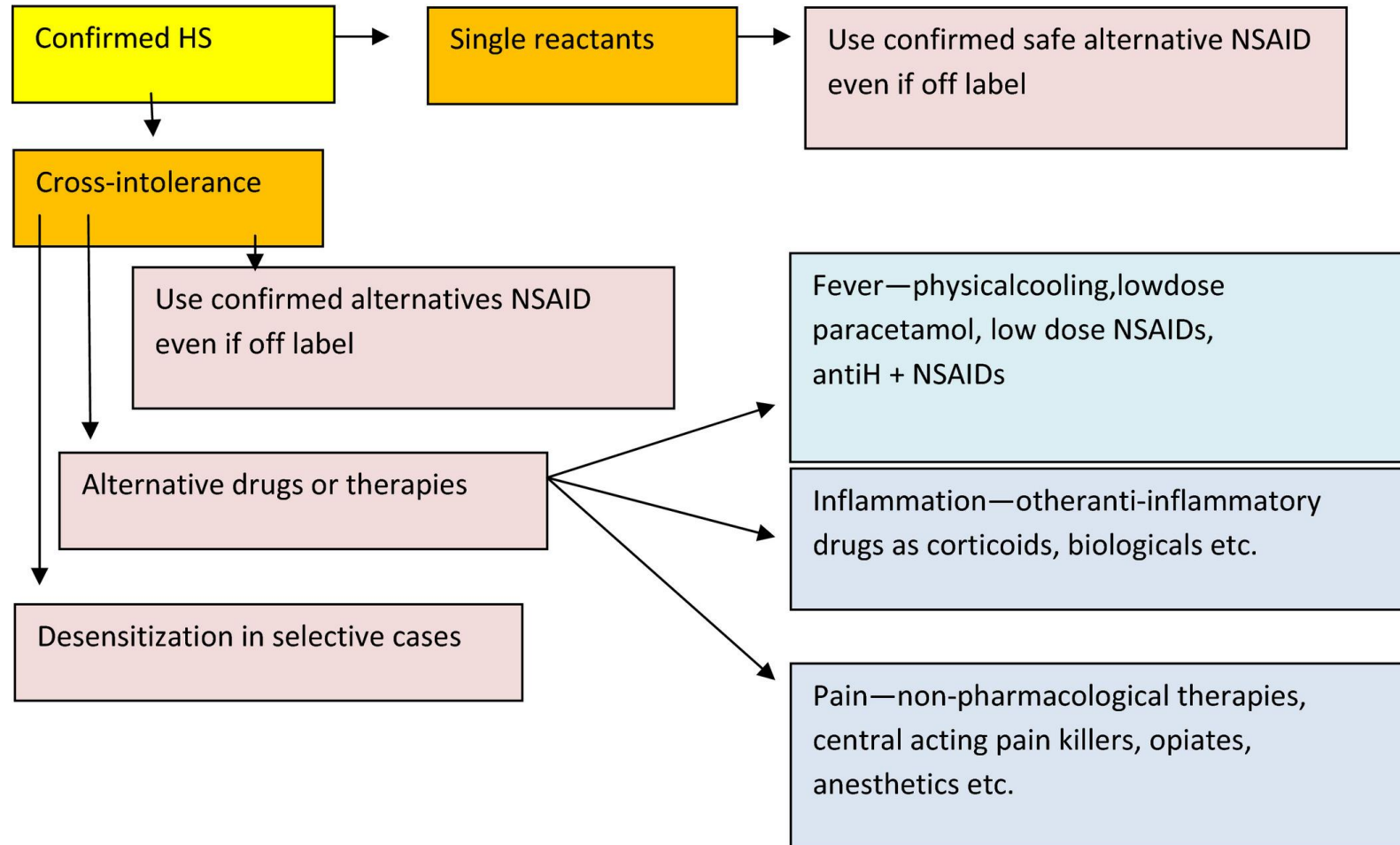
→ Importance de l'histoire clinique



TPO +

83% cross intolerant  
27% allergie sélective

# Prise en charge des enfants avec HS aux AINS confirmée



# Conclusion

- Vraies hypersensibilités médicamenteuses chez l'enfant= 5-10% des réactions
- **Toute Première question : le médicament est-il indispensable pour ce patient ?**

▪ **Si OUI et réaction immédiate :**  
si prick-IDR négatifs ou non validés → TPO dans un environnement adéquat

▪ **Si OUI et réaction non immédiate NON SEVERE :**  
Pas de TC → TPO direct : modalités? 1 seule dose unique? en ville?  
Si urticaire « retardée », rash <5 jour, DD → RÉINTRO possible en ville

▪ **Problème des réactions mal étiquetées ou de chronologie imprécise → bilan à l'hôpital**

▪ **Intérêt d'explorer les hypersensibilités médicamenteuses chez l'enfant:**

- ✓ Eviter de contre-indiquer inutilement des antibiotiques efficaces
- ✓ Eviter la prescription d'antibiotiques plus toxiques et plus coûteux
- ✓ Proposer une alternative thérapeutique

