

Diagnostic des réactions d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines chez l'enfant par les tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée et par les tests de réintroduction

C. Ponvert*, F. Chedevergne, M. Le Bourgeois, J. de Blic, J. Paupe, P. Scheinmann

Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

(Reçu le 1^{er} juin 2001 ; accepté le 17 juillet 2001)

Résumé

Objectifs. – Nous avons récemment montré que, chez l'enfant, le diagnostic d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines était plus souvent effectué par les tests de réintroduction/provocation per os que par les tests cutanés. Nous avons donc comparé les caractéristiques cliniques et démographiques des enfants dont la sensibilisation a été objectivée par les tests cutanés à lecture semi-retardée et/ou retardée ou par les tests de réintroduction/provocation per os.

Méthodes. – Les tests cutanés (prick-tests et intradermoréactions aux bêtalactamines solubles) ont été effectués chez 500 enfants explorés pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines, et lus à la 20^e minute, à six-huit heures et à 48–72 heures. Un test de réintroduction/provocation per os a été effectué chez les enfants ayant des tests cutanés négatifs.

Résultats. – Une hypersensibilité semi-retardée et/ou retardée a été diagnostiquée chez 41 enfants (8,2 %), dont un réagissant à des bêtalactamines différentes aux tests cutanés et au test de réintroduction/provocation per os. Ainsi, les tests cutanés et les tests de réintroduction/provocation per os ont respectivement permis de diagnostiquer une hypersensibilité non immédiate dans 24,4 et 78 % des cas. Tous les enfants ayant des tests cutanés positifs rapportaient des urticaires et/ou angio-œdèmes, en majorité de chronologie accélérée, alors que les enfants identifiés par les tests de réintroduction/provocation per os rapportaient des réactions de types divers, essentiellement de chronologie retardée ($p < 0,05$).

Conclusion. – Nos résultats suggèrent que les réactions d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines chez les enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes accélérés résultent d'une sensibilisation aux bêtalactamines natives ou faiblement métabolisées. En revanche, les sensibilisations associées à des réactions retardées, de types divers, sont probablement liées à une hypersensibilité retardée dirigée contre des métabolites des bêtalactamines. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

bêtalactamines / hypersensibilité retardée / tests intradermiques / tests de réintroduction / enfant

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : pneumo.allergo@nck.ap-hop-paris.fr (C. Ponvert).

Summary – Allergy to betalactams in children: diagnosis of non-immediate hypersensitivity by means of skin tests and oral challenge.

Purpose. – Studies have shown that late responses are obtained in skin tests in patients experiencing non-immediate reactions during betalactam treatments. However, in a recent study in children, we have shown that most cases of non-immediate hypersensitivity were diagnosed by oral challenge with the suspected betalactams. Thus, we aimed to compare the clinical and demographic characteristics of subgroups of children diagnosed as having non-immediate hypersensitivity to betalactams by means of skin tests and oral challenge respectively.

Methods. – Pricks and intradermal tests were performed with soluble betalactams. The response was assessed at 20 minutes, 6–8 hours and 48–72 hours. Oral challenges (OC) were performed in children with negative skin tests. Non-immediate responses in skin tests and non-immediate reactions in oral challenge were observed in 41 of 500 children (8.2%), including one child reporting reactions to several betalactams. Thus, responses in skin tests and oral challenge led to the diagnosis of non-immediate hypersensitivity in 24.4% and 78% of the children respectively. Most of the children diagnosed as allergic by skin tests reported accelerated urticaria and angioedema. In contrast, the children diagnosed as allergic by oral challenge reported various reactions, and most of these reactions were delayed ($P < 0.05$).

Conclusion. – Thus, our results suggest that accelerated allergic urticaria and angioedema diagnosed by means of skin tests result from non-immediate hypersensitivity to native or poorly metabolized betalactams. In contrast, most delayed reactions, including urticaria and angioedema, maculopapular and unidentified rashes, were diagnosed by oral challenge, suggesting that these reactions probably result from delayed-type hypersensitivity to metabolites of betalactams. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

betalactam / non-immediate hypersensitivity / intradermal test / oral challenge / child

Un à 10 % des patients traités par des bêtalactamines rapportent des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie à ces antibiotiques [1-3]. Les prick-tests et les intradermoréactions à lecture immédiate effectués avec la pénicilloyl-polylysine, les déterminants mineurs des pénicillines (MDM : *minor determinant mixture*) et les bêtalactamines solubles présentent une bonne valeur diagnostique et prédictive chez les patients rapportant des réactions évoquant une hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines [2, 4-7].

Les tests cutanés à lecture retardée (intradermoréactions et/ou patch-tests) sont positifs chez certains adultes et enfants rapportant des réactions de chronologie retardée, à type d'urticaire et/ou angio-œdème, de rash maculopapuleux ou de rash plus ou moins bien identifié [8-14]. Dans une étude récente, ayant porté sur 325 enfants explorés pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines, nous avons montré que le diagnostic d'hypersensibilité semi-retardée et/ou retardée aux bêtalactamines était porté dans la plupart des cas sur les résultats des tests de réintroduction/provocation par voie orale, et rare-

ment par les tests cutanés [15]. Depuis cette étude, nous avons exploré 175 autres enfants pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines. Un diagnostic d'hypersensibilité non immédiate a été porté chez 41 (8,2 %) des 500 enfants ainsi explorés, par les tests cutanés ou par les tests de réintroduction/provocation par voie orale.

Nous nous sommes donc proposés de comparer les caractéristiques cliniques et démographiques des sous-groupes d'enfants chez lesquels le diagnostic d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines a été porté par les tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée ou par les tests de réintroduction/provocation par voie orale.

MÉTHODES

Patients

Quarante et un enfants sélectionnés (20 garçons et 21 filles), âgés de 13 mois à 17 ans (âge moyen : 6,5 ans) ont été inclus dans cette étude. Douze d'entre eux (29,3 %) avaient des antécédents personnels d'atopie. Le délai moyen entre la réaction (la plus

Tableau I. Caractéristiques cliniques de 41 enfants présentant une hypersensibilité semi-retardée et/ou retardée aux bêta-lactamines, en fonction de la nature et de la chronologie des réactions rapportées*.

	Réaction accélérée	Réaction retardée	Total
Urticaire et/ou angio-œdème	12	17	29 (70,7 %)
Rash (maculopapuleux, mal défini)	6	6	12 (29,3 %)
Total	18 (43,9 %)	23 (56,1 %)	41 (100 %)

* Les enfants rapportant plusieurs réactions ont été classés selon la réaction la plus précoce et/ou la plus sévère.

récente) et le bilan allergologique a été de deux ans et demi (extrêmes : trois mois–dix ans). Au moment du bilan, aucun enfant ne recevait d'antihistaminiques ou de corticoïdes par voie orale depuis au moins un mois.

Les réactions rapportées ont été considérées comme immédiates, accélérées ou retardées selon qu'elles étaient survenues moins de deux heures, entre deux et 48 heures ou après la 48^e heure suivant le début du traitement. Au total, 65 réactions ont été rapportées, 20 enfants (48,8 %) rapportant deux réactions ou plus lors de traitements par la même bêta-lactamine ($n = 4$; 9,8 %) ou par des bêta-lactamines différentes ($n = 16$; 39 %). L'amoxicilline, seule ou associée à l'acide clavulanique, a été la bêta-lactamine la plus fréquemment accusée (61,5 %), suivie par les céphalosporines de première génération (céfclor, céfadroxyl et céftrizine : 18,5 %) et les céphalosporines de troisième génération (cefepodoxime et céfixime : 17 %). Les autres bêta-lactamines accusées ont été l'oxacilline et la cloxacilline.

Les enfants rapportant plusieurs réactions ont été classés en fonction de la réaction la plus sévère et/ou la plus précoce. Ainsi, un diagnostic d'urticaire et/ou angio-œdème a été porté chez 29 enfants (70,7 %), de rash maculopapuleux chez deux enfants (4,9 %) et de rash mal identifié chez dix enfants (24,6 %). La chronologie des réactions est indiquée dans le *tableau I*.

Au moment du bilan, 12 enfants (29,3 %) avaient toléré des traitements par des bêta-lactamines d'autres classes depuis leur (dernière) réaction. Enfin, 17 enfants rapportaient une ou plusieurs réactions, essentiellement à type d'urticaire, d'angio-œdème ou de rash mal identifié lors de traitements par d'autres médicaments, macrolides et sulfamides notamment.

Tests cutanés

Les tests cutanés ont été effectués, comme précédemment décrit, avec les formes solubles des bêta-lactamines incriminées ou des bêta-lactamines les plus proches, et avec une ou plusieurs bêta-lactamines de la même classe et des autres classes [15]. Comme cela est discuté plus loin de façon détaillée, nous avons jugé inutile d'effectuer des tests cutanés avec la pénicilloyl-polylysine et les MDM. Pour mémoire, les concentrations adéquates ont été obtenues par dilutions successives de la solution initiale dans du sérum physiologique. Chez les enfants rapportant des réactions à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, les tests cutanés n'ont été effectués qu'avec l'amoxicilline, l'acide clavulanique n'étant pas disponible sous forme isolée.

Les tests cutanés ont été effectués à concentrations croissantes (de 250 à 25 000 UI/mL pour la pénicilline G et de 0,25 à 25 mg/mL pour les autres bêta-lactamines), tout d'abord en prick-test, puis en intradermoréaction lorsque les prick-tests étaient négatifs. Les tests cutanés ont été considérés comme positifs en lecture immédiate pour une papule de diamètre égal à 3 mm (prick-test) ou à 5 mm (intradermoréaction), sous réserve d'une absence de réponse au témoin négatif (sérum physiologique), et d'une réaction à type de papule $\pm$ érythème à l'histamine (prick-test : 10 mg/mL ; intradermoréaction : 0,1 mg/mL). Les réponses semi-retardées (six à huit heures) et retardées (48 à 72 heures), observables en intradermoréaction, ont été considérées comme positives pour une induration de diamètre égal à 5 mm.

Les bêta-lactamines solubles utilisées ont été la benzylpénicilline (Pénicilline G®, Diamant), l'oxacilline (Bristopen®, Bristol-Myers-Squibb), la cloxacilline

(Orbénine®, Smithkline-Beecham), l'amoxicilline (Clamoxyl®, Beecham), l'ampicilline (Totapen®, Bristol), la céfaloridine (Ceporine®, Glaxo-Wellcome), la céfalotine (Keflin®, Lilly), la céfazoline (Céfazoline®, Panpharma), le céfamandole (Kefandol®, Lilly), le cefotaxime (Claforan®, Roussel) et la ceftriaxone (Rocephine®, Roche).

Tests de réintroduction par voie orale

Ils ont été justifiés par le fait que les bêtalactamines sont des antibiotiques très utiles chez l'enfant, et sur la base des études ayant montré que la fréquence et la sévérité des récurrences étaient faibles chez les patients ayant des tests cutanés négatifs en lecture immédiate et retardée [8, 10, 12, 16-19], tout particulièrement chez l'enfant [16, 19]. En revanche, ils n'ont pas été effectués chez les enfants ayant des tests cutanés positifs, plusieurs études ayant montré un risque élevé de récurrence, parfois sévère, chez les patients rapportant des réactions de chronologie retardée aux bêtalactamines et ayant des tests cutanés (patch-tests et/ou intradermoréactions) positifs en lecture retardée [12, 20].

Les tests de réintroduction/provocation par voie orale ont été effectués avec les bêtalactamines suspectes chez les enfants ayant des tests cutanés négatifs, soit à l'hôpital sur 24 à 48 heures (18 réactions accélérées) soit au domicile (24 réactions retardées). Les rares enfants présentant des réactions liées à une intolérance à des excipients ont été exclus de cette étude comme décrit précédemment [15].

Les modalités des tests de réintroduction/provocation par voie orale effectués en milieu hospitalier sont indiquées dans le *tableau II* ; le protocole utilisé limite le risque de réaction généralisée sévère. Par rapport aux protocoles d'accoutumance [21], la dose initiale administrée est élevée et la progression des doses rapide. Lors des tests de réintroduction/provocation par voie orale effectués à domicile, pendant trois à sept jours, selon la chronologie de la réaction initiale, les doses administrées ont été identiques à celles prescrites pour un traitement anti-infectieux classique. En cas de réaction allergique survenant en cours des tests de réintroduction/provocation par voie orale, les enfants ont reçu des antihistaminiques et/ou des corticoïdes per os jusqu'à complète résolution des symptômes.

Des tests de réintroduction/provocation par voie orale ont également été effectués avec diverses bêta-

Tableau II. Modalités des tests de réintroduction par voie orale des bêtalactamines chez les enfants hospitalisés.

Dose administrée toutes les 20 minutes	
T0	1 mg
T20	2,5 mg
T40	5 mg
T60	10 mg
T80	25 mg
T100	50 mg
T120	100 mg
Dose administrée toutes les 30 minutes	
T150	200 mg
T180	300 mg
etc., jusqu'à une dose cumulée identique à la dose journalière	

lactamines chez 23 enfants ayant des tests cutanés ou des tests de réintroduction/provocation par voie orale positifs pour les bêtalactamines suspectées, et des tests cutanés négatifs pour les autres bêtalactamines. Les bêtalactamines ainsi administrées aux enfants ont été la pénicilline V (Oracilline®, Schwarz-Pharma) et des céphalosporines chez les enfants allergiques aux aminopénicillines, et l'amoxicilline et des céphalosporines de la même classe et de classes différentes chez les enfants allergiques à une céphalosporine.

Les tests de réintroduction/provocation par voie orale ont été effectués après qu'un consentement éclairé ait été obtenu des parents. Ils ont été considérés comme positifs lorsqu'une réaction indésirable, évoquant une réaction allergique (le plus souvent à type d'urticaire et/ou angio-œdème, de rash maculopapuleux ou d'érythème polymorphe) est survenue durant la prise d'antibiotique ou pendant les 48 heures suivant l'arrêt du test de réintroduction/provocation par voie orale.

Analyse statistique

Les tests Anova et du χ^2 ont été utilisés pour comparer les caractéristiques cliniques et démographiques des enfants dont la sensibilisation non immédiate a été respectivement mise en évidence par les tests cutanés et les tests de réintroduction/provocation par voie orale. Les différences ont été considérées comme significatives pour $p = 0,05$.

RÉSULTATS

Tests cutanés

Les intradermoréactions, effectuées avec les bêtalactamines suspectes ou les bêtalactamines solubles les plus proches, ont été positives en lecture semi-retardée et/ou retardée chez huit enfants, à la concentration de 25 mg/mL. Une positivité des prick-tests (à la concentration de 25 mg/mL) a été observée chez deux de ces enfants, dans un cas à la 8^e heure (semi-retardée) et dans le second cas à la 48^e heure (retardée). Deux autres enfants ont eu des tests cutanés négatifs, mais ont présenté une réaction urticarienne de chronologie accélérée, régressant en deux à 12 heures, probablement suite à une injection par voie sous-cutanée accidentelle ; ces deux enfants ont été considérés comme ayant une hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines suspectées.

Ainsi, les tests cutanés ont permis de porter un diagnostic d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines chez dix enfants (24,4 %). Chez cinq enfants, dont quatre rapportant des réactions accélérées et un des réactions retardées, les tests cutanés ont été positifs à la fois en lecture semi-retardée et retardée ; une réponse semi-retardée isolée a été observée chez quatre enfants rapportant des réactions accélérées (deux cas) ou retardées (deux cas). Enfin, les tests cutanés ont été isolément positifs en lecture retardée chez un enfant rapportant une réaction de chronologie retardée.

Tests de réintroduction

Les tests de réintroduction/provocation par voie orale effectués avec les bêtalactamines suspectes ont été positifs chez 32 enfants (16 garçons et 16 filles), dont un enfant rapportant des réactions à type d'urticaire et angio-œdème de chronologie retardée à l'amoxicilline et au cefpodoxime, et chez lequel le diagnostic d'hypersensibilité non immédiate a été porté par les tests cutanés pour l'amoxicilline, et par le test de réintroduction/provocation par voie orale pour le cefpodoxime.

Les réactions induites par les tests de réintroduction/provocation par voie orale ont été accélérées dans deux cas et retardées dans 30 cas. Elles ont toutes été aisément contrôlées par les antihistaminiques et/ou les corticoïdes. La chronologie des réactions induites par les tests de réintroduction/

provocation par voie orale a été identique à celle des réactions initiales chez 20 enfants (62,5 %), plus précoce chez six enfants (18,7 %) et plus tardive chez les six derniers (18,7 %).

Les réactions induites par les tests de réintroduction/provocation par voie orale ont été identiques aux réactions initiales chez les 20 enfants rapportant des urticaires et angio-œdèmes. Chez sept enfants, rapportant des rashes maculopapuleux ou des rashes mal identifiés, les tests de réintroduction/provocation par voie orale ont induit des réactions à type d'urticaire et/ou angio-œdème ; enfin, les tests de réintroduction/provocation par voie orale ont induit un rash morbilliforme chez cinq enfants rapportant des réactions à type de rash maculopapuleux ou de rash mal étiqueté. Un diagnostic d'allergie à l'acide clavulanique a été porté chez dix enfants réagissant à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, mais ne réagissant pas à l'amoxicilline seule,

Finalement, des tests de réintroduction/provocation par voie orale ont été effectués avec des bêtalactamines autres que les bêtalactamines ayant donné des tests cutanés ou des tests de réintroduction/provocation par voie orale positifs chez 23 enfants, et ont été parfaitement tolérés.

Analyse des résultats

Un diagnostic d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines a donc été porté chez 41 enfants, dont un rapportant des urticaires et angio-œdèmes de chronologie retardée à l'amoxicilline et au cefpodoxime. Ce diagnostic a été effectué par les tests cutanés dans dix cas (24,4 %) et par le test de réintroduction/provocation par voie orale dans 32 cas (78 %).

L'histoire clinique et les caractéristiques démographiques de ces deux sous-groupes d'enfants, et les résultats de l'étude statistique, sont indiqués dans le *tableau III*. Les dix enfants dont l'hypersensibilité semi-retardée et/ou retardée a été objectivée par les tests cutanés rapportaient tous des urticaires et/ou angio-œdèmes, alors que 37,5 % des enfants dont la sensibilisation a été mise en évidence par les tests de réintroduction/provocation par voie orale rapportaient des rashes maculopapuleux ou des rashes mal identifiés ($p = 0,05$). Soixante pour cent des enfants ayant des tests cutanés positifs en lecture semi-retardée et/ou retardée rapportaient des réactions accélérées, alors que 62,5 % des enfants réagissant aux tests de réintroduction/provocation par voie orale

Tableau III. Histoire clinique, caractéristiques démographiques et résultats des analyses statistiques chez 41 enfants présentant une hypersensibilité semi-retardée et/ou retardée aux bêtalactamines, parmi lesquels un enfant identifié par les tests cutanés pour l'ampicilline et par le tests de réintroduction/provocation par voie orale pour le cefpodoxime.

	Tests cutanés	Tests de réintroduction / provocation par voie orale	p
Nbre de patients	10 (24,4 %)	32 (78 %)	
Sexe: M/F (rapport)	5/5 (1)	16/16 (1)	NS
Âge (ans) moyenne (extrêmes)	8,8 (1,1–17)	5,9(1,2–14,6)	NS
Antécédents personnels d'atopie	3 (30 %)	9 (29 %)	NS
Type des réactions			0,05
Urticaire et/ou angio-œdème	10 (100 %)	20 (62,5 %)	
Rash maculopapuleux et rash mal identifié	–	12 (37,5 %)	
Chronologie des réactions			
Accélérée	6 (60 %)	12 (37,5 %)	
Retardée	4 (40 %)	20 (62,5 %)	
Délai entre le début du traitement et les premiers symptômes: moyenne (extrêmes)	1 j, 18 h (2 h–4 j)	3 j, 6 h (4 h–9 j)	0,05
Durée des réactions: moyenne (extrêmes)	3 j, 20 h (2 h–15 j)	2 j, 18 h (12 h–4 j)	NS
Nbre des réactions aux bêtalactamines : moyenne (extrêmes)	1,4 (1–2)	1,6 (1–3)	NS
Bêtalactamines incriminées			
Oxacilline	1		
Cloxacilline	1		
Amoxicilline	4	16	
Acide clavulanique	ND	10	
Céfaclor	1		
Céfadroxil	1	1	
Céfatrizine	1	2	
Cefpodoxime	1	2	
Céfixime	–	1	
Délai entre la (dernière) réaction et le bilan : moyenne (extrêmes)	3,11 cm (4 mois–8,8 ans)	2,1 ans (3 mois–10 ans)	NS
Nbre de réactions à d'autres médicament	4 (40 %)	13 (40,6 %)	NS
ND : non déterminé			

rapportaient des réactions retardées ; ainsi, le délai moyen entre le début du traitement et les premiers symptômes a été de un jour et 18 heures (extrêmes : deux heures–quatre jours) chez les enfants identifiés par les tests cutanés, et de trois jours et six heures (extrêmes : quatre heures–neuf jours) chez les enfants identifiés par les tests de réintroduction/provocation par voie orale ($p = 0,05$).

Sur la base de ces résultats, et si l'on accepte le principe selon lequel la positivité des tests cutanés présente une bonne valeur diagnostique lorsqu'elle concorde avec une histoire clinique évocatrice, la sensibilité des tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée a été, exception faite des dix cas d'allergie à l'acide clavulanique, de 31,35 % pour les réactions à type d'urticaire et/ou angio-œdème, de 33,3 % pour les réactions de chronologie accélérée et de

16,7 % pour les réactions de chronologie retardée ; la sensibilité des tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée a été nulle dans les rashes maculopapuleux et les rashes mal identifiés, pour lesquels le diagnostic de sensibilisation aux bêtalactamines n'a été porté que sur la positivité des tests de réintroduction/provocation par voie orale effectués sur plusieurs jours consécutifs. La spécificité des tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée n'a pas pu être déterminée, puisque les tests de réintroduction/provocation par voie orale n'ont pas été effectués chez les enfants chez lesquels ces tests ont été positifs.

Aucune différence significative n'a été observée pour l'âge, le sexe, les antécédents personnels d'atopie, les antécédents de réactions à des médicaments autres que les bêtalactamines, la durée et le nombre

des réactions aux bêtalactamines, ni le délai entre la (dernière) réaction et le bilan allergologique entre les deux sous-groupes d'enfants.

Finalement, sur la base de l'histoire clinique ou des résultats des tests de réintroduction/provocation par voie orale, tous les enfants ont toléré les autres bêtalactamines de la même classe et de classes différentes.

DISCUSSION

Les tests cutanés à lecture immédiate à la pénicilloyl-polylysine, aux MDM et aux bêtalactamines solubles, et les tests de réintroduction/provocation par voie orale permettent de porter un diagnostic d'allergie immédiate aux bêtalactamines chez 3 à 40 % des patients, enfants et adultes, explorés pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines, notamment chez les patients rapportant des réactions de chronologie immédiate à type d'urticaire et/ou angio-œdème ou d'anaphylaxie [5, 6, 11, 15, 22]. Les tests cutanés à lecture retardée (patch-tests et intradermoréactions) sont positifs chez 0,6 à 17 % des patients rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie aux bêtalactamines, tout particulièrement chez ceux rapportant des réactions accélérées ou retardées, à type de rash maculopapuleux, d'urticaire ou d'angio-œdème, lors de traitements par l'ampicilline ou l'amoxicilline [10, 14, 23]. Chez ces patients, l'étude immunohistologique des patch-tests positifs a révélé un aspect typique d'hypersensibilité retardée [23, 24]. Dans une étude récente, ayant porté sur 325 enfants, nous avons porté un diagnostic d'hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines dans 6,8 % des cas, et d'hypersensibilité non immédiate dans 5,2 % des cas ; la plupart des sensibilisations immédiates (86,4 %) ont été diagnostiquées par les tests cutanés, et la majorité des sensibilisations non immédiates (70,6 %) ont été mises en évidence par les tests de réintroduction/provocation par voie orale [15].

Depuis cette étude, nous avons exploré 175 autres enfants pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines. Nos résultats confirment ceux d'études antérieures qui avaient montré que l'atopie [1, 5, 12, 15, 20], l'âge et le sexe [5, 15] ne représentaient pas des facteurs de risque particulier d'allergie aux bêtalactamines, quelle que soit la nature des réactions rapportées. Ils confirment également les résultats de l'étude de Pichichero et al. qui, chez l'enfant, n'avaient montré aucune relation entre le nombre de traitements

par des bêtalactamines et le risque d'allergie à ces antibiotiques [5]. Nos résultats confirment aussi ceux de diverses études, effectuées chez des enfants et des adultes, montrant que les sensibilisations non immédiates aux bêtalactamines sont durables et persistent de nombreuses années après la réaction allergique [10-12]. Enfin, tous les enfants ont toléré les bêtalactamines autres que celle(s) ayant donné des tests cutanés ou des tests de réintroduction/provocation par voie orale positifs, confirmant ainsi les résultats de diverses études effectuées *in vivo* et *in vitro*, qui avaient montré le caractère hautement spécifique des sensibilisations non immédiates aux bêtalactamines [8, 11, 12, 15, 25-27], sauf chez quelques rares patients réagissant à des déterminants des chaînes latérales possédant une réactivité croisée [12, 25].

Un diagnostic d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines a été porté, par les tests cutanés ou les tests de réintroduction/provocation par voie orale, chez 41 enfants (8,2 %), en accord avec les résultats d'études antérieures effectuées chez des adultes [13, 20] et des enfants [11, 16]. Dans notre étude, cependant, la proportion des enfants rapportant des rashes maculopapuleux ou des rashes mal identifiés est nettement inférieure à celle qui est rapportée dans d'autres études [8-13, 20]. Cette discordance résulte probablement du fait que la plupart des patients explorés dans ces études ont été des adultes chez qui les rashes morbilliformes ou les rashes maculopapuleux représentent souvent une forme inaugurale de toxidermie potentiellement sévère [9, 28]. Au contraire, la fréquence des récurrences est extrêmement faible chez les enfants rapportant ce type de réactions, que ce soit à l'occasion des tests de réintroduction/provocation par voie orale ou lors de traitements ultérieurs par les bêtalactamines accusées ou par des bêtalactamines proches [15, 19, 29].

Chez les 41 enfants de notre étude, les sensibilisations semi-retardées et/ou retardées ont été diagnostiquées par les tests cutanés dans 24,4 % des cas et par les tests de réintroduction/provocation par voie orale dans 78 % des cas. Nous avons mis en évidence d'importantes différences portant sur le type et la chronologie des réactions aux bêtalactamines entre ces deux sous-groupes d'enfants. Nos résultats suggèrent que les réactions de chronologie accélérée, à type d'urticaire et/ou angio-œdème, rapportées chez les enfants dont les tests cutanés à lecture semi- retardée

dée et/ou retardée sont positifs, résultent d'une hypersensibilité non immédiate aux bêta-lactamines natives ou faiblement métabolisées. Ces résultats sont en accord avec ceux de diverses études qui avaient montré que, *in vitro*, les clones de lymphocytes T provenant de patients rapportant des réactions de chronologie accélérée ou retardée pouvaient être activés par les bêta-lactamines natives [27], sans modification préalable par les cellules présentatrices d'antigène [30-32]. En revanche, les sensibilisations détectées chez les enfants rapportant des réactions de chronologie retardée, quel qu'en soit le type, ont, pour la plupart, été mises en évidence par les tests de réintroduction/provocation par voie orale, ce qui suggère que ces réactions résultent d'une hypersensibilité retardée dirigée contre des métabolites des bêta-lactamines, et non contre les bêta-lactamines natives. Cette hypothèse est étayée par diverses études montrant que les réactions d'hypersensibilité retardée médicamenteuses sont favorisées par des facteurs génétiques influant sur le métabolisme des médicaments, et favorisant l'accumulation de métabolites toxiques et immunoréactifs [33-36]. En ce qui concerne les bêta-lactamines, il apparaît que les lymphocytes des patients atteints de pseudomaladie sérique au céfaclor réagissent très spécifiquement avec des métabolites dérivés des microsomes hépatiques du céfaclor [37].

Dans notre étude, une hypersensibilité retardée à l'acide clavulanique a été mise en évidence chez dix (24,4 %) des enfants, confirmant ainsi les résultats d'une étude antérieure [38]. Si l'on exclut ces enfants de l'analyse statistique, le diagnostic d'hypersensibilité non immédiate aux bêta-lactamines a été porté par les tests cutanés chez le tiers (dix cas), et par les tests de réintroduction/provocation par voie orale chez les deux tiers des enfants (21 cas). Ces résultats confirment ceux de Graff-Lönnevig et al., qui ont rapporté que, sur 300 enfants ayant des tests cutanés négatifs, 30 (10 %) présentaient des éruptions de chronologie retardée lors du test de réintroduction/provocation par voie orale [16]. Toutefois, ils contrastent avec ceux d'autres études montrant qu'une importante proportion des patients rapportant des rashes maculopapuleux ou des rashes mal identifiés, lors de traitements par des bêta-lactamines, ont des intradermoréactions à lecture retardée ou des patch-tests positifs [8-13]. De fait, dans notre étude, la proportion des enfants chez lesquels une hyper-

sensibilité non immédiate aux bêta-lactamines a été mise en évidence par les tests de réintroduction/provocation par voie orale est nettement supérieure à celle qui a été rapportée dans d'autres études effectuées chez des adultes [10, 12, 20] et des enfants [11, 39, 40]. Diverses raisons sont susceptibles d'expliquer la discordance entre nos résultats et ceux de ces dernières études.

Nous n'avons pas effectué les tests cutanés avec la pénicilloyl-polylysine et les MDM, plusieurs études ayant montré que la plupart des patients ayant des tests cutanés positifs, en lecture immédiate, avec ces réactifs avaient aussi des tests cutanés à lecture immédiate positifs avec les pénicillines solubles [4, 5, 11, 41]. Cela n'explique probablement pas, dans notre étude, la faible proportion d'enfants dont l'hypersensibilité semi-retardée et/ou retardée a été mise en évidence par les tests cutanés. En effet, les tests cutanés à lecture retardée à la pénicilloyl-polylysine et aux MDM sont généralement négatifs chez les patients présentant une hypersensibilité non immédiate aux bêta-lactamines diagnostiquée par les tests cutanés ou les tests de réintroduction/provocation par voie orale [10-13, 42], sauf dans des cas tout à fait exceptionnels [12, 43, 44].

Le faible taux de positivité des tests cutanés observé dans notre étude pourrait résulter des concentrations utilisées, qui ont été deux à dix fois inférieures à celles utilisées par d'autres auteurs [8, 9]. Toutefois, certains auteurs ont suggéré que les concentrations supérieures à 1 mg/mL sont irritantes et susceptibles de donner des faux positifs [45] ; quoiqu'il en soit, nous avons utilisé des concentrations (à peu près) identiques à celles utilisées dans la plupart des autres études [11-13].

Nous n'avons pas effectué de patch-tests. Les données de la littérature indiquent que ces tests permettent de révéler une hypersensibilité retardée aux bêta-lactamines chez les patients rapportant des rashes maculopapuleux, tandis que chez les patients rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie accélérée ou retardée, le diagnostic de sensibilisation non immédiate est essentiellement effectué grâce aux intradermoréactions [9, 46, 47]. Ces résultats suggèrent que les patch-tests auraient pu être positifs chez les enfants de notre étude rapportant un rash maculopapuleux, et dont la sensibilisation retardée a été mise en évidence par les tests de réintroduction/provocation par voie orale. Toutefois,

les résultats d'autres études montrent aussi que la plupart des patients ayant des patch-tests positifs ont également des intradermoréactions positives en lecture retardée et que la sensibilité des intradermoréactions est supérieure à celle des patch-tests [10, 11, 23, 48]. Il est donc probable que la majorité des enfants chez lesquels nous avons mis en évidence une sensibilisation semi-retardée et/ou retardée aux bêtalactamines par les tests de réintroduction/provocation par voie orale auraient eu des patch-tests négatifs.

Les différences entre nos résultats et ceux des autres études pourraient être liées aux modalités des tests de réintroduction/provocation par voie orale : les enfants rapportant des réactions retardées ont bénéficié de tests de réintroduction/provocation par voie orale effectués sur trois à sept jours consécutifs, aux doses thérapeutiques usuelles. Dans les autres études, au contraire, la plupart des enfants rapportant des réactions retardées, et chez lesquels les tests cutanés à lecture retardée ont été négatifs, n'ont reçu qu'une faible dose de bêtalactamine pendant un ou deux jours consécutifs ; dans quelques cas, ils ont été soumis à une seconde administration du médicament, à dose thérapeutique, pendant un à quelques jours, lorsque le test de réintroduction/provocation par voie orale initial était négatif. Ce protocole pourrait être à l'origine de test de réintroduction/provocation par voie orale faussement négatifs, étant donné que les réactions d'hypersensibilité non immédiate aux bêtalactamines sont dépendantes du temps et de la dose administrée, et que leur mise en évidence requiert la prescription de doses élevées de médicament pendant plusieurs jours consécutifs [16, 49].

L'origine ethnique des patients pourrait aussi rendre compte des différences entre les résultats observés chez les enfants français et ceux observés par d'autres auteurs. Cette hypothèse est accréditée par les résultats de diverses études, parmi lesquelles celles montrant que la présentation des bêtalactamines aux lymphocytes T dépend des antigènes d'histocompatibilité (HLA) [30] et que, d'une façon générale, les réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments sont dépendantes des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité [48, 50]. De plus, il a été montré que la réactivité in vivo (tests cutanés) et in vitro n'est pas identique chez les patients espagnols et italiens ayant une hypersensibilité immédiate aux pénicillines [51, 52], et que le phé-

notype HLA diffère largement d'un groupe ethnique à un autre [53, 54].

Finalement, il est possible que certaines réactions de chronologie retardée résultent d'un mécanisme d'immunotoxicité lié à des métabolites des bêtalactamines plutôt que d'une authentique réaction d'hypersensibilité retardée, comme cela a été montré par les tests in vitro chez les patients rapportant une pseudomaladie sérique au céfador [55]. Cette hypothèse est étayée par nos résultats, qui montrent que les tests cutanés ont été négatifs, en lecture immédiate, semi-retardée et retardée, chez tous les enfants rapportant des symptômes à type de pseudomaladie sérique [15].

CONCLUSION

Dans l'étude ici rapportée, nous montrons que les tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée permettent de diagnostiquer une hypersensibilité non immédiate chez les enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie accélérée lors de traitements par des bêtalactamines, probablement parce que ces réactions sont dirigées contre les bêtalactamines natives ou faiblement métabolisées. En revanche, la majorité des sensibilisations non immédiates responsables des réactions retardées de types divers (urticaires et/ou angio-œdèmes, rash maculopapuleux et rashes mal identifiés) ne paraissent détectables que par les tests de réintroduction/provocation par voie orale, probablement parce que ces réactions relèvent d'une hypersensibilité retardée dirigée contre des métabolites des bêtalactamines. Nous confirmons aussi que la plupart des réactions liées à une hypersensibilité retardée semi-retardée et/ou retardée aux bêtalactamines sont spécifiques des bêtalactamines accusées, la grande majorité des enfants tolérant parfaitement les traitements par les autres bêtalactamines, de la même classe et d'autres classes.

RÉFÉRENCES

- 1 Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 74 : 567-72.
- 2 Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 930-7.
- 3 Markowitz M, Kaplan E. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991 ; 337 : 1308-10.
- 4 Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Munoz D, et al. Allergic reactions to betalactams : stu

- dies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporins. *Allergy* 1994 ; 49 : 108-13.
- 5 Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy : reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 137-43.
 - 6 Saxon A, Gilden N, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to betalactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 204-15.
 - 7 Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, Casale TB, Condemni J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 1025-32.
 - 8 Aihara M, Ikezawa Z. Evaluation of the skin test reactions in patients with delayed-type rash induced by penicillins and cephalosporins. *J Dermatol* 1987 ; 14 : 440-8.
 - 9 Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 49-58.
 - 10 Romano A, Di Fonzo M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995 ; 50 : 113-8.
 - 11 Romano A, Quarantino D, Papa G, Di Fonzo M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997 ; 76 : 513-7.
 - 12 Romano A, Quarantino D, Di Fonzo M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 1186-90.
 - 13 Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Non-immediate reactions to betalactams : prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995 ; 50 : 563-7.
 - 14 Warrington RJ, Silviu-Dan F, Magro C. Accelerated cell-mediated immune reactions in penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 92 : 626-8.
 - 15 Ponvert C, de Blic J, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, et al. Allergy to betalactam antibiotics in child. *Pediatrics* 1999 ; 104 : e45.
 - 16 Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Linfors A. Penicillin allergy : a rare paediatric condition. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 1342-6.
 - 17 Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge : effect on outpatient antibiotic use, cost and clinical outcome. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 281-5.
 - 18 Mendelson LM. Adverse reactions to betalactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998 ; 18 : 745-57.
 - 19 Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyano T, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999 ; 9 : 172-7.
 - 20 Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Larocca LG, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 ; 83 : 257-66.
 - 21 Moss RA, Babin RN, Hsu YP, Blessing-Moore J, Lewiston NJ. Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984 ; 104 : 460-6.
 - 22 Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy : clinical experience with a battery of skin test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982 ; 69 : 238-44.
 - 23 Barbaud A, Béné C, Schmutz JL, Ehlinger A, Weber M, Faure GC. Role of delayed cellular hypersensitivity and adhesion molecules in amoxicillin-induced morbilliform rashes. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 481-6.
 - 24 Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knaup R, Merk HF. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by betalactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 794-9.
 - 25 Voorhorst R, Sparreboom S. The use of stereoisomers in patch testing. *Ann Allergy* 1980 ; 45 : 100-3.
 - 26 Castro SM, Schwartz RH, Nazarian LF. Ampicillin and amoxicillin delayed hypersensitivity : side chain-specific allergic reactions in a child. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1996 ; 10 : 197-203.
 - 27 Mauri-Hellweg D, Zanni M, Frei E, Bettens F, Brander C, Mauri D, et al. Cross-reactivity of T-cell lines and clones to betalactam antibiotics. *J Immunol* 1996 ; 157 : 1071-9.
 - 28 Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1272-85.
 - 29 Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ, Hoffman LS, Von Arsdell PP. Reactions associated with ampicillin therapy. *J Am Med Assn* 1972 ; 220 : 1098-100.
 - 30 Horton H, Weston SD, Hewitt VRA. Allergy to antibiotics : T-cell recognition of amoxicillin is HLA-DR-dependent and does not require antigen processing. *Allergy* 1998 ; 53 : 83-8.
 - 31 Padovan E, Mauri-Hellweg D, Pichler WJ, Weltzien HU. T cell recognition of penicillin G : structural features determining antigenic specificity. *Eur J Immunol* 1996 ; 26 : 42-8.
 - 32 Pichler WJ, Schnyder B, Zanni MP, Hari Y, von Greyerz S. Role of T cells in drug allergy. *Allergy* 1998 ; 53 : 225-32.
 - 33 Chosidow O, Bourgault I, Roujeau JC. Drug rashes : what are the targets of cell-mediated cytotoxicity ? *Arch. Dermatol* 1994 ; 130 : 627-9.
 - 34 Koponen M, Pichler WJ, De Weck AL. T cell reactivity to penicillin : phenotypic analysis of in vitro activated cell subsets. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 78 : 645-52.
 - 35 Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander T, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine. *J Immunol* 1995 ; 155 : 462-72.
 - 36 Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions : role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 544-51.
 - 37 Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cephalorin : role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *Pediatr Pharmacol Ther* 1994 ; 125 : 805-11.
 - 38 Fernandez-Rivas M, Perez-Carral C, Cuevas M, Marti C, Moral A, Senent CJ. Selective allergic reactions to clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 748-50.
 - 39 Chandra RK, Jodlekar SA, Tomas E. Penicillin allergy. *Arch Dis Child* 1980 ; 55 : 857-60.
 - 40 Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine selective penicillin allergy testing in children and adolescents : study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 73 : 76-81.
 - 41 Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Nucera E, Sun JY, Del Ninno M, et al. Allergy to betalactams : where are we going ? *Int Arch Allergy Immunol* 1999 ; 118 : 247-50.
 - 42 Dolovich J, Ruhno J, Sauder DN, Ahlstedt S, Hargreave FE. Isolated late cutaneous skin test response to ampicillin : a distinct entity. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 82 : 676-9.
 - 43 Ortiz-Frutos FJ, Quintana I, Sato R, Reano MM, Moro MM, Daroca MP, et al. Delayed hypersensitivity to penicillin. *Allergy* 1996 ; 51 : 134-5.
 - 44 San Miguel MM, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P. Postoperative rash to ceftriaxone. *Allergy* 200 ; 55 : 977-9.
 - 45 Adkinson NF, Thompson WL, Maddrey WC, Lichtenstein LM. Routine use of penicillin skin testing in an inpatient service. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 22-4.
 - 46 Bruynzeel DP, Van Ketel WG. Skin tests in the diagnosis of maculopapular drug eruptions. *Semin Dermatol* 1987 ; 6 : 119-24.

- 47 Felix R, Camaish J. The value of the patch tests and other skin tests in drug eruptions. *Lancet* 1974 ; i : 1017-9.
- 48 Romano A, De Santis A, Romita A, Di Fonzo M, Venuti A, Gasbarrini GB, et al. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998 ; 80 : 433-7.
- 49 Prieto A, Lopez-Saez P, Olalde S, Montoro A, Lecona M, Zazo V, et al. Recurrent pustular eruption induced by amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 348.
- 50 Drouet M, Lizeaux-Parneix V, Miossec V, Le Brun V, Cogne M, Bonnet-Blanc JM, et al. HLA and susceptibility to two distinct types of drug-induced cutaneous reactions. *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 329-32.
- 51 Romano A, Blanca M, Mayorga C, Venuti A, Gasbarrini G. Immediate hypersensitivity to penicillins. Studies on Italian subjects. *Allergy* 1997 ; 52 : 89-93.
- 52 Blanca M, Vega J, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C, et al. New aspects of allergic reactions to betalactams : cross-reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 407-15.
- 53 Browning M, Kransa P. Genetic diversity of HLA-A2 : evolutionary and functional significance. *Immunol Today* 1996 ; 17 : 165-70.
- 54 Joysey VC, Wolf EH. C antigens, their serology and cross-reaction. *Br Med Bull* 1978 ; 34 : 217-25.
- 55 Kearns GL, Wheeler JG, Rieder MJ, Reid J. Serum sickness-like reactions to cefaclor : lack of in vitro cross-reactivity with loracarbef. *Clin Pharmacol Ther* 1998 ; 63 : 686-93.