

Article original

L'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant :
diagnostic des réactions d'hypersensibilité non-immédiate
par les tests cutanés (intradermoréactions et patch-tests)
et les tests de réintroduction par voie orale

Allergy to betalactam antibiotics in child:
diagnosis of non immediate hypersensitivity
by means of intradermal and patch-tests and challenge

C. Ponvert *, M. Le Bourgeois, C. Karila, J. de Blic, P. Scheinmann

*Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, pédiatrie 6, université René-Descartes, Paris-V, hôpital Necker-Enfants-Malades,
149-161, rue de Sèvres, 75015 Paris cedex 15, France*

Reçu le 9 février 2004 ; accepté le 12 février 2004

Disponible sur internet le 12 mars 2004

Résumé

Les intradermoréactions et les patch-tests sont positifs chez certains patients rapportant des réactions non-immédiates lors de traitements par des bêta-lactamines. Nous avons comparé les réponses aux intradermoréactions et aux patch-tests chez 69 enfants consultant pour suspicion d'allergie aux bêta-lactamines. La lecture des tests (*pricks*, intradermoréactions et patch-tests) a été effectuée à 15–20 minutes (immédiate), 6–8 heures (semi-retardée), 48–72 heures (retardée), et au 6^e–7^e jour (hyper-retardée). Les tests de réintroduction ont été effectués avec les bêta-lactamines pour lesquelles les tests cutanés étaient négatifs. Une hypersensibilité non-immédiate a été diagnostiquée chez deux enfants atteints d'hypersensibilité retardée à l'acide clavulanique (test de réintroduction positif à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique ; tests cutanés et test de réintroduction négatifs à l'amoxicilline seule), un enfant atteint de (pseudo) maladie sérique à la céfatrizine (patch-test positif isolément en lecture hyper-retardée), et un enfant atteint de pustulose exanthématique aiguë généralisée à l'amoxicilline (intradermoréaction et patch-test positifs en lecture hyper-retardée). Les tests cutanés et les tests de réintroduction, effectués avec les bêta-lactamines autres que celles qui étaient accusées, ont été négatifs chez ces quatre enfants. Bien que le nombre d'enfants ayant des patch-tests positifs soit faible, nos résultats suggèrent que les patch-tests aux bêta-lactamines ont une bonne valeur diagnostique dans les réactions non-immédiates sévères, comme les (pseudo) maladies sériques et les toxidermies potentiellement sévères. Ils confirment aussi que la majorité des réactions d'hypersensibilité non-immédiate aux bêta-lactamines sont très spécifiques de la bêta-lactamine responsable, avec une bonne tolérance des autres bêta-lactamines de la même classe et de classes différentes.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Semi-late and late responses are obtained in intradermal and patch-tests in patients with non-immediate reactions to betalactams. We compared responses in intradermal and patch-tests in 69 children with suspected betalactam hypersensitivity. Responses in skin tests were assessed at 20 min (immediate), 6–8 h (semi-late), 48–72 h (late), and at the 6–7th day (hyper-late). Oral challenges were performed with betalactams that gave negative responses in skin tests. Positive responses in skin tests and oral challenge diagnosed non-immediate betalactam hypersensitivity in two children with delayed hypersensitivity to clavulanic acid (positive challenge with amoxicillin associated with clavulanic acid, and negative responses in skin tests and challenge with amoxicillin alone), one child with serum sickness-like disease to cefatrizine (hyper-late response in patch-test), and one child with acute generalized exanthematous pustulosis to amoxicillin (hyper-late

* Auteur correspondant.

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

responses in intradermal and patch-tests). In these children, responses in skin tests and challenge with other betalactams in the same class and other classes were negative. Thus, although the number of children with positive responses in patch-tests is low, our results suggest that patch-tests with betalactams have a good diagnostic value in children with severe non-immediate reactions such as serum sickness-like disease and potentially harmful toxidermias. They also confirm that most reactions resulting from a non-immediate hypersensitivity to betalactams are highly specific for the suspected drugs, with most patients tolerant to other betalactams.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie médicamenteuse ; Bêtalactamines ; Intradermoréaction ; Patch-test ; Enfant

Keywords: Drug allergy; Betalactams; Intradermal test; Patch-test; Child

1. Introduction

Les intradermoréactions (IDR) et les patch-tests (PT) ont été positifs en lecture semi-retardée et/ou retardée chez des enfants et des adultes rapportant des réactions non immédiates, à type d'urticaire et/ou angio-œdème, d'eczéma, de rash maculopapuleux (RMP) et de toxidermie potentiellement sévère, lors de traitements par des bêtalactamines [1–6]. La sensibilité des PT et des IDR paraît identique chez les enfants rapportant des rashes maculopapuleux (RMP) [5]. En revanche, les IDR ont été plus sensibles que les PT chez les adultes, bien que les PT aient permis de diagnostiquer une hypersensibilité (HS) retardée aux β L chez des patients atteints d'eczéma, d'érythrodermie, et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) [1]. Nous nous sommes donc proposés de comparer les réponses observées dans les IDR et les PT chez des enfants consultant pour suspicion d'HS aux bêtalactamines.

2. Patients et méthodes

Nous avons étudié 69 enfants (38 M et 31 F), d'âge moyen 7,4 ans (extrêmes : 1,3–15,1 ans), rapportant 88 réactions présumées allergiques aux bêtalactamines (Tableau 1). L'amoxicilline seule ($n = 38$) ou associée à l'acide clavulanique ($n = 25$) a été la plus fréquemment accusée. Les autres bêtalactamines accusées ont été les céphalosporines des 3^e ($n = 12$) et 1^e ($n = 10$) générations, l'oracilline ($n = 2$), et le céfuroxime ($n = 1$).

Les prick-tests et les IDR (250, 2500 et 25 000 UI/ml pour la pénicilline G ; 0,25, 2,5 et ≤ 25 mg/ml pour les autres bêtalactamines), et les PT (250 000 UI/ml pour la pénicilline G ; 250 mg/ml pour les autres bêtalactamines), ont été effectués avec les formes solubles des bêtalactamines suspectes

ou des β L les plus proches, et avec d'autres bêtalactamines de la même classe et d'autres classes. La lecture des tests cutanés a été effectuée à 15–20 minutes (immédiate : pricks et IDR), 6–8 heures (semi-retardée : IDR), 48–72 heures (retardée : IDR et PT), et au 6^e–7^e jour (hyper-retardée : IDR et PT).

Les tests de réintroduction par voie orale (TPO) ont été effectués avec les bêtalactamines pour lesquelles les tests cutanés étaient négatifs, sur 24–48 heures en milieu hospitalier (réactions immédiates ou accélérées), ou à domicile pendant 5–7 jours (réactions retardées).

3. Résultats

Sur la base des résultats des tests cutanés et des TPO, un diagnostic d'HS aux bêtalactamines a été porté chez cinq enfants (7,25 %). Il s'est agi d'un enfant atteint d'allergie immédiate à la ceftriaxone (IDR positive en lecture immédiate), de deux enfants atteints d'HS retardée à l'acide clavulanique (TPO positifs avec l'association amoxicilline + acide clavulanique, et tests cutanés et TPO négatifs avec l'amoxicilline seule), d'un enfant atteint de (pseudo) maladie sérique à la céfatrizine (PT positif isolément en lecture hyper-retardée), et d'un enfant atteint de PEAG à l'amoxicilline (IDR et PT positifs en lecture hyper-retardée). Les tests cutanés et les TPO aux autres β L de la même classe et de classes différentes ont été négatifs chez les quatre enfants atteints d'HS non immédiate aux β L. Un diagnostic différentiel d'allergie alimentaire ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a été porté chez deux (3,2 %) des 64 autres enfants.

4. Discussion et conclusion

Tout d'abord, nos résultats concordent avec ceux d'autres études montrant que, chez l'enfant, la majorité des réactions

Tableau 1
Caractéristiques cliniques de 69 enfants consultant pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines

Réaction	immédiate (≤ 2 heures)	accélérée (≤ 48 heures)	retardée (> 48 heures)	total
Urticaire $\pm$ AO	3	37	28	68
RMP		2	4	6
Non identifiée		6	6	12
PEAG		1		1
Maladie sérique		1		1
Total	3	47	38	88

présumées allergiques aux bêtalactamines sont la conséquence des infections ayant motivé la prescription des antibiotiques, plutôt que liées à une authentique HS aux bêtalactamines, sauf chez quelques rares enfants chez lesquels a été porté un diagnostic d'allergie alimentaire ou d'intolérance aux AINS [2,3,7–10]. Comme dans la majorité des autres études [1,4–6], nos résultats montrent aussi que les PT aux bêtalactamines ont une bonne valeur prédictive négative, puisque les enfants ayant des tests cutanés négatifs en lecture semi-retardée et retardée ont tous toléré les bêtalactamines accusées. Enfin, nos résultats confirment que, à l'exception de quelques rares cas de réactivité croisée [11,12], la majorité des réactions non-immédiates aux bêtalactamines sont très spécifiques de la bêtalactamine en cause [13–15], puisque les quatre enfants atteints d'HS non-immédiate aux bêtalactamines ont parfaitement toléré les TPO effectués avec d'autres bêtalactamines de la même classe et de classes différentes.

Cependant, nos résultats contrastent avec ceux de Romano et al. [5], montrant des PT positifs chez des enfants rapportant un RMP. En revanche, ils sont en accord avec ceux de Barbaud et al. [1], qui avaient observé des PT positifs chez des adultes atteints de toxidermies potentiellement sévères liées à des traitements par des bêtalactamines.

Ainsi, bien que le nombre d'enfants ayant des PT positifs soit faible, nos résultats suggèrent fortement que les PT ont une bonne valeur diagnostique chez les enfants rapportant des réactions non-immédiates, à type de (pseudo) maladie sérique ou de toxidermie potentiellement sévère, aux bêtalactamines. Ils confirment aussi que la majorité des réactions relevant d'une HS non-immédiate aux bêtalactamines sont très spécifiques, les patients tolérant les autres bêtalactamines de la même classe et d'autres classes.

Références

- [1] 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 reactions. *Brit J Dermatol* 1998;139:49–58.
- [2] Ponvert C, de Blic J, Le Clainche L, Paupe J, Scheinmann P. Allergy to betalactam antibiotics in child. *Pediatrics* 1999;104:e45 (9 p.).
- [3] Ponvert C, Chedevergne F, Le Bourgeois M, De Blic J, Paupe J, Scheinmann P. 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. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:544–54.
- [4] 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.
- [5] Romano A, Quarantino D, Papa G, Di Fonzo M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513–7.
- [6] Romano A, Quarantino D, Di Fonzo M, Papa G, Venuti A, Gasbarri G. A diagnostic protocol for evaluating non-immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1086–90.
- [7] Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Linfors A. Penicillin allergy: a rare paediatric condition. *Arch Dis Child* 1988;63:1342–6.
- [8] Juchet A, Rancé F, Brémont F, Dutau G. Exploration de l'allergie aux bêtalactamines chez 45 enfants. *Rev Fr Allergol* 1994;34:369–75.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Alonzo-Gomez A, Barranco-Sanz P, Cabanas R, Lopez-Serrano MC. Erythema multiforme from betalactams with positive cutaneous tests. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:401–2.
- [12] San Miguel MM, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P. Postoperative rash to ceftriaxone. *Allergy* 2000;55:977–9.
- [13] 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.
- [14] Castro SM, Schwartz RH, Nazarian LF. Ampicillin and amoxicillin delayed hypersensitivity: side chain-specific reactions in a child. *Pediatric Asthma Allergy Immunol* 1996;10:197–203.
- [15] Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona HJ, et al. Non immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563–7.