



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Fait clinique

Cas clinique : à propos d'un syndrome de Stevens-Johnson chez un enfant

Clinical case: About a Stevens-Johnson syndrome in a child

C. Ponvert

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

Reçu le 3 novembre 2012 ; accepté le 9 novembre 2012

Résumé

Nous rapportons le cas d'un enfant de huit ans qui avait présenté, à l'âge de 3,5 ans, un syndrome de Stevens-Johnson au second jour d'un traitement par cefixime et ibuprofène/aspirine en alternance pour fièvre élevée, faisant immédiatement suite à un traitement de deux semaines par oxacilline. La sérologie mycoplasmaïque effectuée lors de la réaction était positive, avec une importante augmentation des concentrations des anticorps spécifiques lors du second dosage effectué 1,5 mois plus tard. Depuis, l'enfant avait toléré le paracétamol et des macrolides, mais aucune bêta-lactamine n'avait été réadministrée. Les tests cutanés aux bêta-lactamines, à l'aspirine et à l'ibuprofène ont été négatifs en lecture immédiate (15–20 mn), semi-retardée (6–8 h), retardée (j2–j3) et hyperretardée (j6–j7). La réintroduction per os de l'amoxicilline pendant 15 jours à domicile, effectuée dans un premier temps, a été parfaitement tolérée. Il en a été de même des réintroductions (deux jours à l'hôpital + deux jours à domicile) du céfixime, de l'ibuprofène et de l'aspirine. Par précaution, une contre-indication relative des pénicillines M a été proposée, toutes les autres bêta-lactamines et tous les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens étant autorisés. Ce cas illustre bien le fait que, chez l'enfant, la majorité des syndromes de Stevens-Johnson ne résulte pas d'une hypersensibilité médicamenteuse mais est, bien plutôt, d'origine infectieuse. Il confirme également que, chez les enfants rapportant des syndromes de Stevens-Johnson et chez lesquels les tests cutanés aux médicaments suspectés sont négatifs, il est tout à fait possible de réintroduire ces médicaments lorsqu'ils sont jugés utiles, voire indispensables.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie médicamenteuse ; Enfant ; Hypersensibilité médicamenteuse ; Syndrome de Stevens-Johnson ; Tests cutanés ; Tests de provocation/réintroduction

Abstract

We report the case of an 8-year-old boy who reported, at age 3.5 year, a Stevens-Johnson syndrome at the second day of a treatment with cefixime, ibuprofen and acetyl-salicylic acid for fever. This treatment had been preceded by a 15-day treatment with oxacillin. Serology for *Mycoplasma pneumoniae* infection was positive at the time of the reaction, and the concentration of *Mycoplasma* antibodies increased within the 1.5 following month. Since the reaction, the child tolerated treatments with paracetamol and macrolides, but did not receive any treatment with betalactams. Skin tests with betalactams, ibuprofen and acetyl-salicylic acid (prick, intradermal and patch-tests) gave negative immediate, semi-late, late and hyper-late responses. Challenge/provocation tests with amoxicillin ($\times$ 15 days at home), and cefixime, ibuprofen and acetyl-salicylic acid (2 days in the hospital + 2 days at home) were tolerated. Penicillins M were contra-indicated for safety, but all other betalactams and all non-opioid analgesics, antipyretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were authorized. This case confirms that, in most cases, Stevens-Johnson syndromes in children do not result from drug hypersensitivity but are rather a consequence of the infectious diseases for which the drugs have been prescribed. Also, this case confirms that, in children with Stevens-Johnson syndrome and negative responses in skin tests with the suspected drugs, those drugs should be reintroduced, subjected they are useful or essential.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Child; Drug allergy; Drug hypersensitivity; Challenge/provocation tests; Skin tests; Stevens-Johnson syndrome

Adresse e-mail : claud.ponvert@nck.aphp.fr.

1877-0320/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.11.004>

Pour citer cet article : Ponvert C. Cas clinique : à propos d'un syndrome de Stevens-Johnson chez un enfant. Rev Fr Allergol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.11.004>

1. Cas clinique

Cedrick P. est un enfant d'origine indienne, âgé de huit ans. Il avait présenté, à l'âge de 3,5 ans, un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au second jour d'un traitement par cefixime (Oroken®) et ibuprofène (Advil®)/aspirine en alternance pour fièvre élevée, faisant immédiatement suite à un traitement de deux semaines par oxacilline (Bristopen®) pour surinfection de piqûres d'insectes.

La sérologie mycoplasmaïque effectuée lors de la réaction était positive, avec une importante augmentation des concentrations des anticorps spécifiques lors du second dosage, effectué 1,5 mois plus tard.

Depuis, l'enfant avait toléré le paracétamol et les macrolides, mais aucune bêta-lactamine n'avait été réadministrée.

Les prick-tests, intradermoréactions (IDR) et patch-tests ont été effectués avec les formes solubles et stériles, diluées dans du sérum physiologique, de la pénicilline G (pricks et IDR aux concentrations de 2500 et 25 000 UI/mL, patch-test à 250 000 UI/mL), de l'amoxicilline, de la cloxacilline, du cefotaxime et de la ceftriaxone (pricks et IDR aux concentrations de 2,5 et 25 mg/mL, patch-tests à 250 mg/mL), de l'aspirine (pricks et IDR aux concentrations de 0,25, 2,5 et 25 mg/mL, et patch-test à 250 mg/mL), et avec la poudre non stérile et non soluble d'ibuprofène (Gélufène® : prick et patch-test seulement, à la concentration de 200 mg/mL). Les patch-tests ont été effectués avec des chambres plastiques (Haye's test chambers, Destaing Lab, Grasse). La lecture des tests cutanés (TC) a été effectuée à 15 à 20 mn (immédiate, pricks et IDR), 6–8 h (semi-retardée, IDR), j2–j3 (retardée, IDR et patch-tests) et j6–j7 (hyperretardée, IDR et patch-tests), selon les recommandations de l'ENDA/EAACI [1]. Brièvement, une papule de diamètre de plus ou égal à 3 mm (prick) ou 5 mm (IDR), 15 à 20 mn après le test, a été considérée comme une réponse immédiate positive s'il existait également une réponse négative avec le témoin négatif (sérum physiologique phénolé) et une réponse positive avec le témoin positif histamine (prick : 1 mg/mL, IDR : 0,1 mg/mL). Les réponses semi-retardées, retardées et hyperretardées aux IDR ont été considérées comme positives s'il existait une papule de diamètre de plus ou égal à 5 mm. Enfin, les patch-tests ont été considérés comme positifs lorsqu'il existait un érythème et une/des papule(s) (+), un érythème, des papules et des vésicules (++), ou un érythème, des vésicules coalescentes et/ou des bulles (+++).

Les TC ont été négatifs avec toutes les molécules testées, en lecture immédiate, semi-retardée, retardée et hyperretardée, sauf avec la cloxacilline, qui a donné une réponse faussement positive en lecture immédiate (IDR à 25 mg/mL).

La réintroduction per os de l'amoxicilline pendant 15 jours à domicile, effectuée dans un premier temps, a été parfaitement tolérée. Il en a été de même des réintroductions (deux jours à l'hôpital + deux jours à domicile) du cefixime, de l'ibuprofène et de l'aspirine.

Par précaution, une contre-indication relative des pénicillines M a été proposée, toutes les autres bêta-lactamines et tous les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étant autorisés.

2. Discussion

Des réactions présumées liées à une hypersensibilité (HS) médicamenteuse sont rapportées chez 5 à 12 % des enfants, les médicaments et substances biologiques les plus fréquemment accusés étant les anti-infectieux, bêta-lactamines notamment, les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS, et, dans une plus faible mesure, les vaccins [2–8]. Les réactions cutanées sont les plus fréquentes, avec, notamment, les exanthèmes maculo-papuleux (EMP) et les éruptions mal étiquetées (60–80 %), et les urticaires et/ou angio-œdèmes (20–30 %), le plus souvent non ou peu sévères [2,4,8]. Les érythèmes polymorphes (EP), le SSJ, les érythèmes pigmentés fixes (EPF), et toxidermies (potentiellement) sévères, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), la nécro-épidermolyse toxique (NET) et le *Drug-induced reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), sont rares, sinon exceptionnels. La pseudo-maladie sérique n'est pas exceptionnelle, notamment chez les jeunes enfants traités par des céphalosporines de première génération. Les réactions respiratoires sont moins fréquentes que les réactions cutanées, bien qu'elles soient rapportées chez 17 à 24 % des enfants explorés pour suspicion d'HS allergique (spécifique) ou non-allergique (intolérance) aux AINS [9–11]. Enfin, les réactions anaphylactiques graves sont tout à fait exceptionnelles, même si elles représentent 10 à 15 % des réactions explorées dans les services spécialisés.

Les études ayant comporté un bilan allergologique et des examens microbiologiques et/ou sérologiques montrent clairement que, sauf pour certains types de réactions, réactions anaphylactiques et immédiates, EPF et toxidermies (potentiellement) sévères notamment, la majorité des réactions présumées allergiques aux médicaments courants de l'enfant ne résulte pas d'une HS médicamenteuse, mais est plutôt la conséquence des maladies fébriles, infectieuses et/ou inflammatoires pour lesquelles ont été prescrits les médicaments et substances biologiques [12–15]. Certaines réactions non immédiates pourraient aussi résulter d'interactions complexes entre les médicaments ou substances biologiques, le système immunitaire et des « signaux de danger » produits ou induits par les maladies infectieuses et inflammatoires [16]. Il se pourrait ainsi que certaines éruptions bénignes attribuées aux médicaments soient, en réalité, dues à des virus dont la réplication aurait été favorisée par les médicaments, du fait de leurs propriétés immunorégulatrices ou de leurs effets directs sur la réplication virale, comme cela a été montré dans les EMP et les toxidermies (potentiellement) sévères [17–20].

Le SSJ est une affection grave qui touche la peau et les muqueuses (conjonctives, muqueuses buccale et génitale en particulier). Des prodromes (fièvre, céphalées, malaise, diarrhée) surviennent chez plus de 50 % des patients. Les lésions initiales de SSJ sont sensiblement identiques à celles de l'EP. Cependant, la généralisation est rapide, et les lésions deviennent bulleuses, nécrotiques et confluentes [21–23]. Comme dans le cas de l'EP, les agents infectieux (HSV et *Mycoplasma pneumoniae* en particulier) représentent la principale étiologie chez l'enfant [22–24].

À l'exception des patch-tests et des photopatch-tests, dont la valeur diagnostique et prédictive est bien reconnue dans les eczémas (de contact, par ingestion ou injection), les exanthèmes pigmentés fixes (EPF) et les réactions photo-induites, les IDR à lecture retardée et les patch-tests ont donné des résultats incertains et variables dans les autres réactions d'HS médicamenteuse non immédiate [13,25–31]. La variabilité des réponses aux TC à lecture retardée résulte probablement du fait que ces affections sont la conséquence d'une réponse immunitaire complexe et évolutive, dont certains stades impliquant, outre des lymphocytes T effecteurs classiques, des polynucléaires neutrophiles (PEAG), des éosinophiles et des lymphocytes T cytotoxiques (EMP sévères, NET, DRESS, etc.), ne peuvent pas ou que difficilement être explorés par les TC à lecture retardée dont nous disposons [31].

Les tests *in vitro* explorant les réactions d'HS non immédiate sont les tests de transformation/activation/prolifération lymphocytaire (TTL/TAL/TPL), et les tests dosant les cytokines (interféron- γ notamment) produites par les lymphocytes T activés par les médicaments. Mais, malgré d'importants progrès récents [32–35], la sensibilité et la spécificité de ces tests restent faibles pour la grande majorité des médicaments, et des faux-positifs sont fréquemment observés chez des patients atteints d'une authentique HSI médicamenteuse [36–38]. De ce fait, en pratique courante, les indications des tests *in vitro* explorant l'HS non immédiate aux médicaments restent pour l'instant limitées.

Lorsque les TC et, s'ils ont été effectués, les tests *in vitro* ne sont pas fiables, ne peuvent pas être effectués, ne sont pas interprétables ou sont négatifs malgré une histoire clinique évocatrice, les tests de provocation/réintroduction (TP) représentent le seul moyen (« gold standard ») qui permet avec une quasi-certitude de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'HS médicamenteuse [39]. Ces tests doivent en principe être réalisés en milieu (de type) hospitalier disposant de moyens de réanimation lorsqu'ils sont effectués chez des patients ayant présenté des réactions (potentiellement) graves de chronologie immédiate ou accélérée. Certaines équipes font aussi effectuer les TP à domicile, sur plusieurs jours consécutifs, chez les patients ayant présenté des réactions peu graves de chronologie non immédiate [13,15,28,40].

Quelles qu'en soient les modalités, les TP sont formellement contre-indiqués chez les patients ayant présenté des toxidermies potentiellement sévères et/ou à des médicaments jugés inutiles ou peu utiles, et pour lesquels il existe des traitements alternatifs efficaces [39]. Chez ces patients, les TP sont effectués avec des médicaments alternatifs, de la même famille ou d'autres familles, censés ne présenter aucune réactivité croisée immunologique (c-à-d : antibiotiques) ou pharmacologique (par exemple : antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS) avec les médicaments accusés.

Chez les enfants rapportant un EP ou un SSJ, il est possible, lorsque le diagnostic d'infection (HSV, mycoplasmes, coxsackies, etc.) a été réfuté ou n'a pas été effectué, d'effectuer des TC à lecture non immédiate. Compte tenu de la faible valeur diagnostique de ces tests, évoquée ci-dessus, leur négativité n'exclut pas le diagnostic d'HS non immédiate, et le consensus

international recommande une contre-indication définitive des médicaments suspects [39]. Cependant, dans notre expérience [13], la grande majorité des enfants rapportant un EP ou un SSJ lors de traitements par des bêtalactamines et ayant des TC négatifs à ces médicaments ont toléré les TP, sur plusieurs jours et à dose thérapeutique usuelle, suggérant donc que, chez de nombreux enfants, ces affections ne résultent pas d'une HS médicamenteuse.

3. Conclusion

Le cas ici rapporté illustre donc bien le fait que, chez l'enfant, la majorité des SSJ ne résulte pas d'une HS médicamenteuse mais est, bien plutôt, la conséquence de la maladie infectieuse, fébrile et/ou inflammatoire ayant motivé la prescription de médicaments [22–24]. Il confirme également que, chez les enfants rapportant des SSJ et chez lesquels les TC aux médicaments suspectés sont négatifs, il est tout à fait justifié de réintroduire ces médicaments lorsqu'ils sont jugés utiles, voire indispensables [13].

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [2] Buajordet I, Wesenberg F, Brørs O, Langset A. Adverse drug events during hospitalization and drug discharge in a Norwegian University Hospital. *Acta Paediatr* 2002;91(88–94):3.
- [3] Gonzalez-Martin A, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:530–3.
- [4] Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849–54.
- [5] Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:634–8.
- [6] Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006;118:555–62.
- [7] Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Brit J Clin Pharmacol* 1999;47:681–8.
- [8] Menneti-Ippolito F, Paschetti R, Dacas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions. *Lancet* 2000;355:1613–4.
- [9] Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to antalgics, antipyretics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008;18:1–5.
- [10] Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among young, asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675–80.
- [11] Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376–80.
- [12] 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. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9:172–7.

- [13] Ponvert C, Perrin Y, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, et al. Allergy to betalactams in 1865 children: results of a 20-year study based on skin and challenge tests, and clinical history. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411–8.
- [14] Rebelo-Gomez E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191–8.
- [15] Romano A, Gaeta F, Valluzzi R, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008;122:521–7.
- [16] Séguin B, Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:235–42.
- [17] Andersen-Lund BM, Bergan T. Temporary skin reactions to penicillins during the acute stage of infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 1975;7:21–8.
- [18] Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet* 1967;2(7527):1176–8.
- [19] Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124–33.
- [20] Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). *Eur J Dermatol* 2010;20:68–73.
- [21] Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005;18:160–75.
- [22] Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years experience. *Drug Saf* 2002;25:965–72.
- [23] Salman SM, Kibbi AG. Vascular reactions in children. *Clin Dermatol* 2002;20:11–5.
- [24] Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:366–70.
- [25] Ponvert C. Valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:14–28.
- [26] Barbaud A. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. *Ann Dermatol Vénereol* 2009;136:635–44.
- [27] Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of non-immediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229–33.
- [28] Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to betalactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822–8.
- [29] Ponvert C, Le Bourgeois M, Karila C, de Blic J, Scheinmann P. 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. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:379–81.
- [30] Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Rebbiola O, Paul M, Dume L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Derm* 1996;35:234–6.
- [31] Pichler WJ. Immune mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:373–97.
- [32] Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, Gerber BO, Pichler WJ. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2009;64:1269–78.
- [33] Martin M, Wurpts G, Ott H, Baron JM, Erdmann S, Merk HF, et al. In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy* 2010;65:32–9.
- [34] Rozières A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64:534–42.
- [35] Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D, Kawabata D, Lerch M, Yawalkar N, et al. In vitro detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy* 2010;65:376–84.
- [36] Gaspard I, Guinépain MT, Laurent J, Bachot N, Kerdine S, Bertoglio J, et al. IL-4 and IFN-γ mRNA production in human peripheral lymphocytes specific for betalactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J Clin Immunol* 2000;20:107–17.
- [37] Luque I, Leyva L, Torres JM, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T cell responses to betalactam drugs in immediate and non immediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611–8.
- [38] Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, Soubrane C, Lebel B, Beucher F, et al. Lymphocyte transformation, leucocyte migration, specific IgE, IgM and IgE, before, during and after penicillin treatment without adverse reaction. A follow-up study. *Acta Allergol* 1976;31:1–17.
- [39] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.
- [40] Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of non-immediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64:229–33.