

Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants

C. PONVERT, M. LE BOURGEOIS, P. SCHEINMANN, J. PAUPE

RÉSUMÉ

Tous âges confondus, 15 à 20 % des sujets traités par des antibiotiques ou des sulfamides anti-infectieux rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité à ces médicaments, les anti-infectieux les plus fréquemment accusés étant les bêta-lactamines. Avant tout, notamment lors de réactions répétées à des anti-infectieux divers, il convient d'éliminer une intolérance ou une allergie à des médicaments associés ou à des additifs par un interrogatoire minutieux, un examen attentif des fiches signalétiques des médicaments incriminés et, éventuellement, des tests de réintroduction ou de provocation. Dans l'état actuel des connaissances, les tests cutanés à lecture immédiate n'ont vraiment fait la preuve de leur valeur diagnostique et prédictive que pour les bêta-lactamines: ils sont essentiellement indiqués chez les patients ayant présenté des symptômes fortement évocateurs d'une hypersensibilité immédiate, chez lesquels ils permettent de confirmer ou d'infirmer une sensibilisation aux bêta-lactamines, et de déterminer si le patient est sensibilisé à une seule ou à plusieurs (classes de) bêta-lactamines. Les résultats de certaines études récentes permettent aussi de suggérer que les tests cutanés à lecture immédiate aux quinolones pourraient présenter une sensibilité et une spécificité satisfaisantes. A l'exception des patch-tests (eczémas), des photopatch-tests et des photo-tests après ingestion (photodermatoses), la valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés à lecture retardée aux médicaments anti-infectieux reste pour l'instant incertaine, et la majorité des réactions d'hypersensibilité semi-retardée et/ou retardée à ces médicaments ne sont diagnostiquables que par les tests de réintroduction. D'une façon générale, les tests de réintroduction sont le seul moyen

(Suite du résumé page suivante)

SUMMARY

Allergic reactions to common anti-infective drugs. – 15 to 20 % of all subjects treated with antibiotics or anti-infective sulphonamides, regardless of age, report reactions suggestive of hypersensitivity to these drugs. The anti-infective agents most frequently involved are beta-lactam antibiotics. It is very important, especially in the case of repeated reactions to various anti-infective drugs, to eliminate intolerance or allergy to concomitant drugs or additives by means of a detailed clinical interview, careful examination of prescribing information of the drugs incriminated and, possibly, a challenge or provocation test. In the current state of knowledge, the diagnostic and predictive value of immediate reading skin tests has only been formally demonstrated for beta-lactam antibiotics: they are essentially indicated in patients presenting symptoms highly suggestive of immediate hypersensitivity, in whom they confirm or exclude sensitization to beta-lactam antibiotics, and can determine whether the patient is sensitized to only one or several (classes of) beta-lactam antibiotics. The results of recent studies also suggest that immediate reading skin tests to quinolones may present satisfactory sensitivity and specificity. With the exception of patch-tests (eczema), photopatch-tests and photo-tests after ingestion (photodermatoses), the diagnostic and predictive value of delayed reading skin tests to anti-infective drugs remains uncertain, and the majority of semi-delayed and/or delayed hypersensitivity reactions to these drugs are diagnosed by challenge tests. In general, challenge tests are the only reliable method currently available to confirm or exclude allergy to an anti-infective drug other than beta-lactam antibiotics, but they are formally contraindicated in patients reporting potentially harmful

(Summary continued on next page)

Service de Pneumologie et Allergologie Pédiatriques. Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 PARIS.

Tirés à part: Dr C. Ponvert, adresse ci-dessus.

Reçu le 1^{er} mars 1999. Accepté le 17 mars 1999.

PONVERT C., LE BOURGEOIS M., SCHEINMANN P., PAUPE J. – Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants. *Rev. fr. Allergol.*, 1999, 39 (6), 455-467.

(Suite du résumé)

fiable dont on dispose actuellement pour confirmer ou infirmer une allergie aux anti-infectieux autres que les bêtalactamines, mais ils sont formellement contre-indiqués chez les patients rapportant des symptômes à type de toxidermie (potentiellement) sévère. Chez ces patients, il convient avant tout de rechercher une étiologie infectieuse qui, lorsqu'elle est retrouvée, innocente (en principe) le médicament.

(Summary continued)

toxidermia. In these patients, it is essential to exclude an infectious cause which, when detected, excludes the role of the drug.

MOTS-CLÉS: Allergie médicamenteuse. – Bêtalactamines. – Macrolides. – Quinolones. – Sulfamides. – Tests cutanés. – Tests de réintroduction.

KEY-WORDS: Drug allergy. – Beta-lactam antibiotics. – Macrolides. – Quinolones. – Sulphonamides. – Skin tests. – Challenge tests.

INTRODUCTION

Aspects cliniques et épidémiologiques

Tous âges confondus, 15 à 20 % des sujets traités par des antibiotiques (ATB) ou des sulfamides anti-infectieux rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité (HS) à ces médicaments. Les anti-infectieux les plus fréquemment accusés sont les bêtalactamines (50 % des cas environ); viennent ensuite les autres ATB (25 à 30 % environ), puis les sulfamides (10 à 20 %). Chez l'enfant, la fréquence des réactions de type allergique aux anti-infectieux serait plus faible que chez l'adulte (≤ 12 à 15 %), les réactions aux bêtalactamines représentant au moins les trois quarts ou les quatre cinquièmes des cas [10, 13].

Tous anti-infectieux confondus, les réactions les plus fréquentes sont les rashes maculopapuleux (RMP), dont la fréquence globale est comprise entre 2 et 9 % des traitements, mais est considérablement augmentée chez les patients atteints d'infections virales, telles la mononucléose infectieuse (MNI) ou le SIDA; viennent ensuite des réactions plus ou moins évocatrices d'une HS immédiate (HSI), avec les urticaires et/ou œdèmes de Quincke. Les autres manifestations cliniques, à type de choc anaphylactique, (pseudo) maladie sérique, eczéma, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et autres toxidermies (potentiellement) sévères, etc., sont rares.

Démarche diagnostique (notions générales)

Avant tout, notamment lors de réactions répétées à des anti-infectieux divers, il convient d'éliminer une intolérance ou une allergie à des médicaments associés (antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens notamment) ou à des additifs (conservateurs, arômes, etc.); le

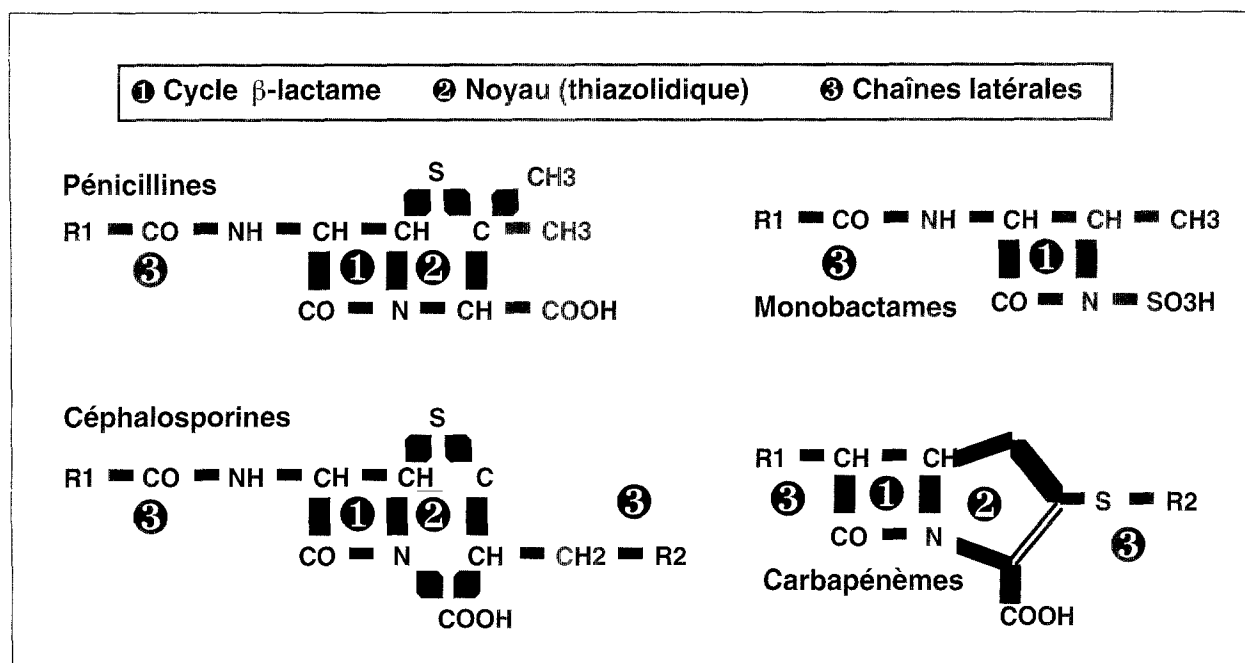
diagnostic repose sur un interrogatoire minutieux, un examen attentif des fiches signalétiques des médicaments incriminés et, éventuellement, sur des tests de réintroduction ou de provocation per os (TPO), qu'il est prudent d'effectuer en milieu hospitalier, a fortiori lorsque les symptômes sont préoccupants [11, 14, 16]. Dans notre expérience pédiatrique, bien que rares, ces réactions ne sont pas exceptionnelles.

Lorsque des tests cutanés (TC) et/ou *in vitro* sont réalisables, comme c'est notamment le cas pour les bêtalactamines, il est recommandé d'attendre un à trois mois après la réaction avant d'effectuer ces tests, les faux négatifs et faux positifs étant fréquents lorsque le bilan est effectué trop rapidement après la réaction. Toutefois, il ne faut pas non plus attendre trop longtemps, et prendre le risque de négativation du bilan, alors même que persiste une sensibilisation latente, susceptible d'être à l'origine d'une réaction sévère lors d'une reprise ultérieure du médicament: ces notions s'appliquent essentiellement aux tests explorant l'HSI, dont le taux de négativation est, par exemple, de l'ordre de 10 à 15 % par an pour les bêtalactamines, et suggèrent ainsi un délai optimal de 3 à 6 ou 12 mois entre la réaction et le bilan allergologique. Par contre, les sensibilisations de type retardé sont beaucoup plus durables et peuvent encore être détectées de nombreuses années après la réaction.

L'ALLERGIE AUX BÊTALACTAMINES

Structure, métabolisme et allergénicité

Les bêtalactamines (pénicillines ou pénénames, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) possèdent en commun un cycle bêtalactame, d'où leur dénomination. Ce cycle est associé



· Fig. 1. – Structure des bêta-lactamines.

à un noyau thiazolidique (pénicillines), ou à des noyaux ayant une structure proche de celle du noyau thiazolidique (céphalosporines et carbapénèmes) ; seuls les monobactames ne possèdent qu'un cycle bêta-lactame. De plus, une ou plusieurs chaînes latérales sont rattachées au cycle bêta-lactame seul (pénicillines et monobactames) ou au cycle bêta-lactame et au noyau de type thiazolidique (céphalosporines et carbapénèmes) (fig. 1).

Les déterminants antigéniques/allergéniques proviennent des produits de dégradation ou du métabolisme des bêta-lactamines : après ouverture du cycle bêta-lactame, les bêta-lactamines se conjuguent à des protéines, donnant ainsi naissance à des déterminants qualifiés de « majeurs » (benzyl-pénicilloïl ou céphalosporoïl), qui représentent plus de 90 % des métabolites des bêta-lactamines. L'ouverture du noyau thiazolidique (pénicillines) ou des noyaux équivalents (céphalosporines et carbapénèmes) permet la formation des déterminants « mineurs » (pénicillamine ; acides pénaldique, pénicillénique, pénicillanique, etc.) (fig. 2).

Pendant longtemps, sur la base des études cliniques montrant l'existence d'une réactivité croisée, partielle mais importante, entre les pénicillines et les céphalosporines, on a pensé que l'allergénicité des bêta-lactamines était essentielle-

ment liée à leur cycle commun bêta-lactame : en effet, le risque de réaction allergique aux céphalosporines est augmenté (x 4 à 8) chez les allergiques aux pénicillines, ce risque étant plus élevé pour les céphalosporines de première génération (C1G) que pour celles des seconde et troisième générations (C2G, C3G). Toutefois, depuis la mise sur le marché des monobactames, pour lesquels aucune allergénicité croisée avec les autres classes de bêta-lactamines n'a été mise en évidence, les études *in vivo* et *in vitro* (RAST ou ELISA, inhibition du RAST ou de l'ELISA par des bêta-lactamines modifiées ; cultures de clones de lymphocytes T spécifiques en présence de bêta-lactamines diverses, non modifiées ou modifiées) ont permis de montrer qu'il existait plusieurs types de déterminants antigéniques/allergéniques :

- ceux exprimés, pour l'essentiel, sur le noyau thiazolidique ou les noyaux équivalents, qui rendent compte des allergies croisées IgE-dépendantes entre les diverses classes de bêta-lactamines, à l'exception des monobactames (Azactam®) ;

- ceux exprimés sur le noyau de type thiazolidique et le début des chaînes latérales, rendant compte des allergies à des bêta-lactamines proches, le plus souvent d'une même classe ;

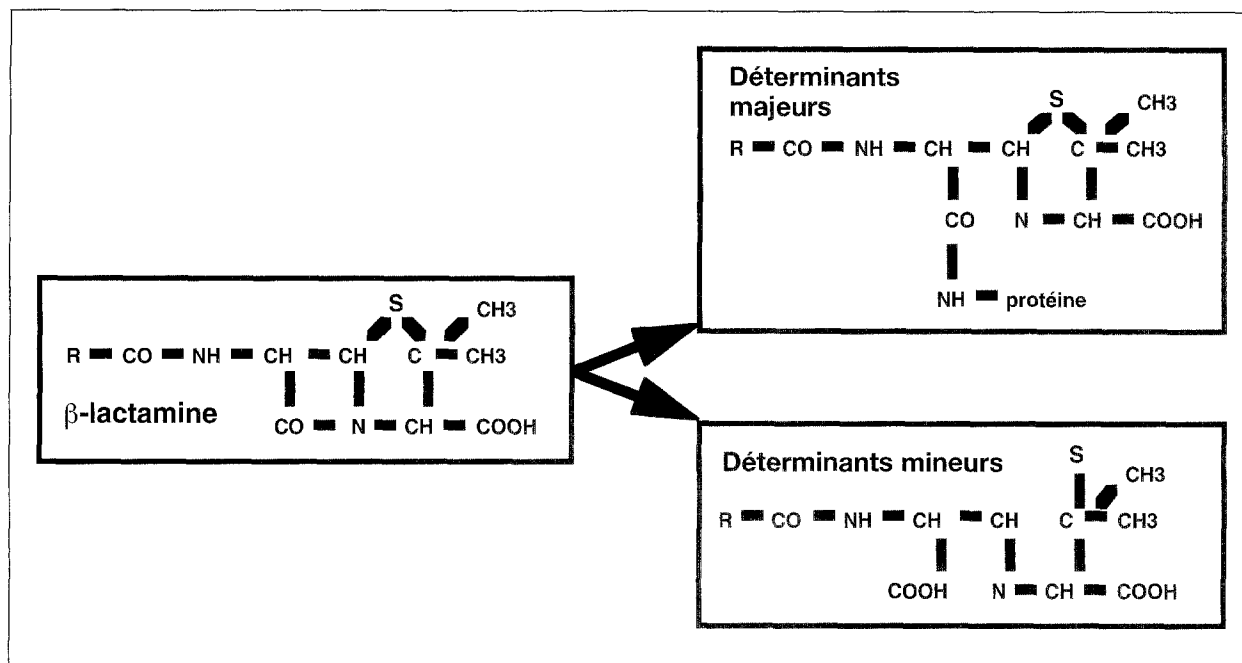


Fig. 2. – Voies de formation des principaux métabolites des bêta-lactamines (exemple des pénicillines).

– enfin, ceux exprimés de façon sélective sur les chaînes latérales, responsables des monosensibilisations, qu'elles soient liées à une HSI ou à une HS retardée (HSR).

Toutefois, des homologies plus ou moins importantes entre les chaînes latérales de bêta-lactamines de classes différentes peuvent être à l'origine, chez un nombre limité de patients, d'une allergie croisée à ces bêta-lactamines : c'est le cas notamment pour la benzylpénicilline, le céfamandole (Kefandol®), la céfalotine (Cefalotine®, Keflin®) et la céfalexine (Ceporexine®), et pour l'ampicilline (Ampicilline®, Pénicline®, Totapen®) et la céfalexine (Ceporexine®), et pour l'amoxicilline et le céfadroxyl (Oracefal®).

Données épidémiologiques

Tous âges confondus, environ 10 % des sujets traités par des bêta-lactamines rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une réaction allergique ; les réactions aux bêta-lactamines représentent ainsi 25 à 45 % des réactions allergiques/pseudo-allergiques aux médicaments, devançant nettement toutes les autres classes de médicaments d'usage courant [5, 10, 13].

La majorité des réactions présumées allergiques aux bêta-lactamines sont des réactions cutanées, les plus fréquemment rapportées étant les RMP,

dans 2 à 9,5 % des traitements, notamment par l'ampicilline ou l'amoxicilline ; les RMP représentent ainsi près de 75 % des réactions présumées allergiques aux bêta-lactamines. Viennent ensuite les réactions évoquant une HSI avec, principalement, des urticaires et œdèmes de Quincke ; les réactions anaphylactiques généralisées sévères sont beaucoup plus rares, et les chocs anaphylactiques mortels exceptionnels [5, 6, 9, 10, 13]. Toutefois, on estime que le nombre des décès dus à des chocs anaphylactiques aux bêta-lactamines est voisin de 500 par an aux USA, et représente les trois quarts des chocs mortels d'origine médicamenteuse.

Les autres types de réactions (cytopénies sanguines, pseudo-maladie sérique, eczémas de contact ou par ingestion, PEAG, toxidermies potentiellement sévères) sont plus rarement rapportés, à l'exception de la (pseudo) maladie sérique : cette dernière survient surtout chez les jeunes enfants traités par le céfador (Alfatil®) et les C1G proches, mais des cas ont été rapportés pour d'autres bêta-lactamines, telles l'amoxicilline et le cefixime (Oroken®). Au plan clinique, la fièvre, les manifestations cutanées et les arthralgies prédominent, et il n'existe pas d'atteinte rénale, ni d'hypocomplémentémie ; le pronostic est bon, la guérison s'effectuant sans séquelles en une à deux semaines, et les récurrences paraissent

Tableau I. – Épidémiologie de l'allergie aux bêta-lactamines.

Réactions (type)	Nature des symptômes	Fréquence / Nombre de traitements
Immédiat/accélééré	Urticaire ± Quincke Chocs plus ou moins sévères Chocs mortels	0,5 à 4 % 0,01 à 0,2 % 0,5 à 2 p. 100 000
HS de type II	Anémies, thrombopénies	Exceptionnel
HS de type III (?)	(Pseudo) maladie sérique	Rare (sauf CIG)
HS retardée	Eczéma	Rare
Difficilement classable	RMP (pénicilline G) RMP (ampicilline) Toxidermies (potentiellement) sévères Urticaires chroniques	2 % 5 à 9 % (70 à 100 % si virose) Exceptionnel Exceptionnel

HS: hypersensibilité. RMP: rash maculopapuleux.

Tableau II. – Protocole des tests cutanés aux bêta-lactamines.

Témoins	– positif (histamine) – négatif.	
Allergopen	– PPL: pur – MDM: 1/100, 1/10, pur.	
β -Lactam. (injectable)	Benzyl-pénicilline (BP)	Bêta-lactamine autre que la BP
	– 100 à 250 UI/ml – 1000 à 2500 UI/ml – 10 000 à 25 000 UI/ml	– 0,1 à 0,25 mg/ml – 1 à 2,5 mg/ml – 10 à 25 mg/ml
NB: Les tests sont effectués toutes les 15 à 20 mn, à concentrations croissantes, tout d'abord en pricks puis en IDR. Pour chaque catégorie de substance testée (Allergopen, bêta-lactamines solubles), ils sont arrêtés lorsqu'une réponse franchement positive est observée.		

PPL: penicilloïl-polylysine. MDM: minor déterminant mixture.

rars. Néanmoins, les autorités internationales recommandent d'éviter une nouvelle prescription de la bêta-lactamine en cause, les autres, même proches, n'étant pas contre-indiquées [22].

L'essentiel de ces données est indiqué dans le tableau I.

Démarche diagnostique

Les tests cutanés (TC) représentent le premier temps de l'exploration, les tests *in vitro*, RAST inclus, n'ayant pas fait la preuve de leur valeur diagnostique ni prédictive.

Les TC sont effectués sous forme de pricks et d'intradermo-réactions (IDR), selon un protocole relativement bien standardisé, avec les déterminants majeurs (PPL: penicilloïl-polylysine) et mineurs (MDM: minor déterminant mixture) de la pénicilline, et avec les formes solubles des diverses classes de bêta-lactamines (tableau II), [4, 11, 15, 16, 18]; ils doivent être pratiqués en

l'absence de tout traitement par des médicaments susceptibles d'inhiber la réactivité cutanée, tels les antihistaminiques-H₁ et les corticoïdes per os ou injectables, et leur lecture se fait usuellement à la 15^e/20^e minute (lecture immédiate).

D'après la littérature, les TC à lecture immédiate à la PPL seule permettent d'identifier moins de 50 % des malades ayant une allergie immédiate aux pénicillines, l'association PPL + MDM permettant d'en identifier 50 à 80 % [19]; en cas de négativité de ces tests, les TC effectués avec la bêta-lactamine en cause permettent d'identifier 14 à 30 % des malades. Toutefois, l'examen attentif des résultats publiés montre aussi que, lorsque les TC sont effectués à la fois avec la PPL, les MDM et les bêta-lactamines solubles, la plupart des malades ayant des TC positifs avec la PPL et/ou les MDM ont également des TC positifs avec les bêta-lactamines, et que seule une très faible proportion des patients a des TC positifs avec la PPL et/ou les MDM seuls.

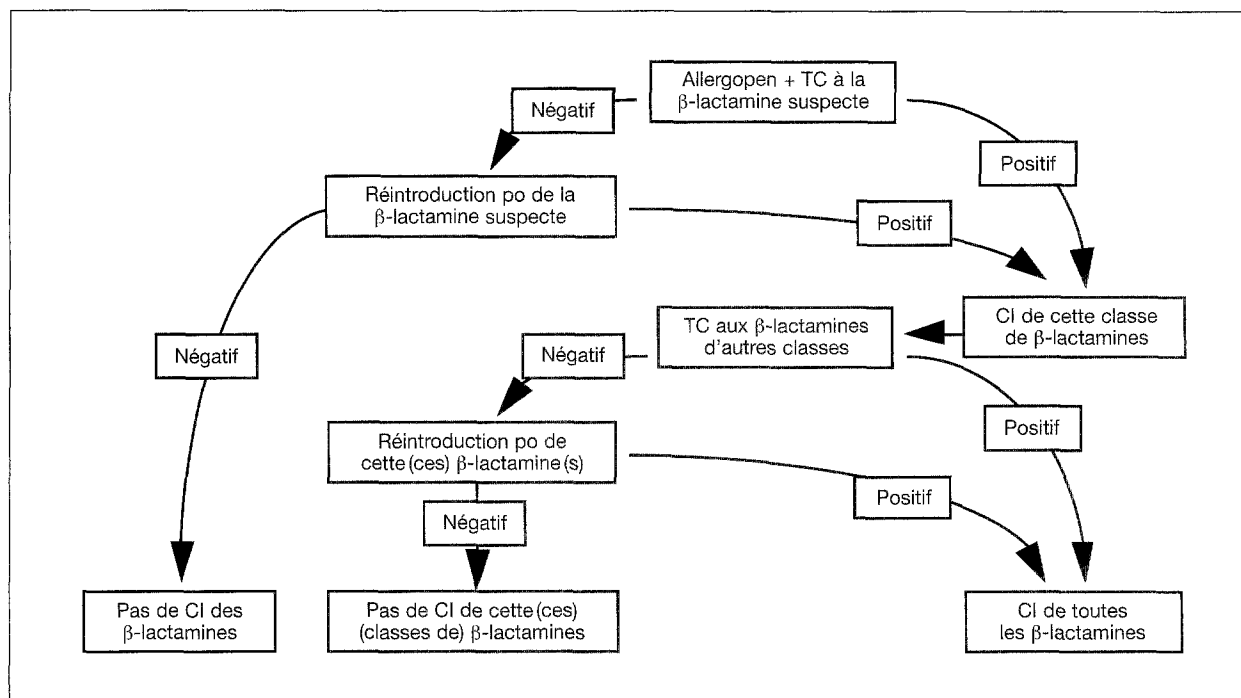


Fig. 3. – Démarche diagnostique des réactions (présümées) allergiques aux bêtalactamines.

La lecture des IDR peut aussi être effectuée à la 6^e/8^e heure (lecture semi-retardée) et à la 48^e/72^e heure (lecture retardée). Certains auteurs effectuent également des patch-tests, lus à la 48^e/72^e heure. En ce qui concerne ces tests, ils ne sont positifs qu'avec les bêtalactamines, mais jamais avec la PPL ni les MDM [16-18, 20, 23].

Lorsque les TC sont négatifs, il est possible d'effectuer des tests de réintroduction. Ces derniers doivent impérativement être effectués en milieu hospitalier, selon des protocoles standardisés, chez les patients ayant présenté des réactions fortement évocatrices d'allergie immédiate aux bêtalactamines, compte tenu du risque, certes faible, mais non nul, de TC faussement négatifs; il est éventuellement possible d'effectuer des TPO en ambulatoire, sur plusieurs jours, aux doses thérapeutiques usuelles, chez les patients ayant présenté des réactions mineures et/ou peu évocatrices. Les tests de réintroduction sont en principe contre-indiqués chez les patients ayant présenté des réactions à type de toxidermie (potentiellement) sévère, compte tenu du risque élevé de récurrence si le patient est réellement sensibilisé au médicament [8]; chez ces patients, il faut avant tout rechercher une étiologie infectieuse (notamment mycoplasmes et herpès; plus rarement EBV,

CMV ou coxsackies, voire hépatite B, etc.), qui est retrouvée dans 30 à 50 % des cas, et qui, en principe, innocente le médicament. Cette recherche doit être effectuée au décours immédiat de l'accident, car elle ne présente plus aucune valeur diagnostique lorsqu'elle est effectuée plusieurs mois ou années plus tard.

La démarche diagnostique des réactions (présümées) allergiques aux bêtalactamines est représentée de façon schématique sur la figure 3.

Les résultats d'études publiées récemment ont attiré l'attention sur le fait que, chez quelques rares patients, les tests de réintroduction, même négatifs, pouvaient relancer une sensibilisation IgE-dépendante non détectable initialement, et faire ainsi courir le risque de réaction anaphylactique plus ou moins sévère lors d'un traitement ultérieur. Selon Pichichero *et al.*, environ 10 % des enfants ayant un bilan initial négatif ont eu des TC positifs en lecture immédiate, 2 à 4 semaines après un TPO bien toléré [15]; il semble toutefois que bon nombre des sensibilisations détectées par ces auteurs ne sont pas pathogènes, car les données de la littérature indiquent que seuls moins de 2 à 3 % des patients ayant des TC et un TPO négatifs récidivent lors d'un traitement ultérieur par la bêtalactamine responsable de la réaction initiale.

Commentaires

Dans l'état actuel des connaissances, les données de la littérature et notre propre expérience, qui porte sur plus de 600 enfants, permettent de tirer les conclusions suivantes :

1) L'innocuité des TC aux bêta-lactamines solubles est bonne : dans notre expérience, moins de 1 % des enfants ont présenté des réactions accélérées, toutes bénignes, à type d'érythème polymorphe ou d'urticaire, probablement suite à une injection sous-cutanée accidentelle de la bêta-lactamine testée. Néanmoins, quel que soit l'âge des patients, les rares cas de réaction anaphylactique rapportés chez l'adulte, dont quelques uns mortels, incitent à effectuer les TC aux métabolites de la pénicilline et aux bêta-lactamines solubles en milieu spécialisé, l'allergologue effectuant les tests devant disposer d'adrénaline injectable, et pouvant recourir en urgence aux services d'une unité de soins intensifs et de réanimation.

2) Seule une certaine proportion des patients, variant entre 3 et 45 % selon les études, sont réellement sensibilisés aux bêta-lactamines [10, 11, 15, 16, 18] ; dans notre expérience, seuls 12 % des enfants rapportant des réactions associées à un traitement par des bêta-lactamines se sont réellement révélés allergiques aux bêta-lactamines, sur la base des TC ou des tests de réintroduction.

Chez les autres patients, mis à part quelques cas d'allergie ou d'intolérance à des médicaments associés ou à des additifs [11, 16], l'origine de la réaction reste le plus souvent obscure : il est probable que nombre des réactions rapportées sont la conséquence d'infections (virales notamment), comme en témoigne la fréquence élevée des réactions cutanées ou cutanéomuqueuses observées au cours de ces infections, y compris chez les patients ne recevant pas d'ATB.

Il se pourrait aussi que les symptômes résultent d'une réaction antivirale exacerbée par les bêta-lactamines, compte tenu du fait que, *in vitro*, les pénicillines exercent des effets activateurs polyclonaux sur les lymphocytes T et des effets inhibiteurs sur les lymphocytes T suppresseurs ; cette hypothèse est étayée par les observations qui montrent que la fréquence des réactions aux médicaments anti-infectieux, parmi lesquels les bêta-lactamines, est particulièrement élevée chez les malades infectés par des virus divers, tels le virus d'Epstein-Barr et le VIH.

Enfin, il se pourrait que certaines réactions d'aspect allergique résultent d'un effet toxique, lié à une modification de la pharmacocinétique du médicament, sous l'effet de l'infection et/ou de la fièvre qui l'accompagne [1].

3) Le risque de sensibilisation est d'autant plus élevé que la nature et la chronologie des réactions évoquent une réaction d'HSI : dans notre expérience, les TC ont été positifs en lecture immédiate chez plus de la moitié des enfants ayant présenté des manifestations anaphylactiques sévères (choc, urticaire généralisée et/ou œdème de Quincke avec gêne respiratoire), et chez moins de 10 % des enfants ayant présenté des réactions moins sévères et moins évocatrices ; de plus, ces tests ont été positifs chez le tiers des enfants rapportant des réactions immédiates (survenant moins de 2 à 3 heures après le début du traitement), et chez moins de 10 % des enfants dont les symptômes avaient été accélérés (avant le 2^e jour) ou retardés (à partir du 2^e jour) [16]. Les TC ont également été positifs en lecture immédiate chez quelques rares enfants ayant présenté une réaction à type de maladie sérique sévère.

Il apparaît donc que les TC à lecture immédiate sont principalement indiqués chez les patients ayant présenté des symptômes évoquant une HSI, et, à un degré moindre, dans les (pseudo) maladies sériques et certaines éruptions dont les patients n'ont pas gardé le souvenir ; par contre, ces tests ne présenteraient qu'un très faible intérêt dans les éruptions maculopapuleuses, les exanthèmes de type viral, les réactions à type d'eczéma, les PEAG et les toxidermies (potentiellement) sévères.

4) Les TC à lecture immédiate permettent d'identifier les patients sensibilisés à une seule ou à plusieurs bêta-lactamines d'une même classe ou de classes différentes. Dans notre expérience, plus de 20 % des enfants ayant des TC à lecture immédiate positifs se sont révélés sensibilisés à des bêta-lactamines de plusieurs classes, confirmant ainsi des résultats obtenus chez l'adulte ; le risque est significativement plus élevé chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques (27 % vs 7 % des enfants rapportant d'autres types de réactions).

5) Les TC à lecture immédiate ont également permis d'identifier des cas exceptionnels d'allergie immédiate à l'acide clavulanique, chez des patients de tous âges.

6) L'âge, le sexe, les antécédents de réactions à d'autres médicaments, et les antécédents familiaux et/ou personnels d'atopie ne représentent pas des facteurs de risque significatifs [11, 16]. Toutefois, les résultats de diverses études ont suggéré que des antécédents personnels d'atopie pourraient représenter un facteur de risque de sévérité pour les réactions anaphylactiques aux bêta-lactamines.

7) La valeur diagnostique et prédictive des TC à lecture immédiate aux bêtalactamines est bonne : selon la littérature, ces tests permettent d'identifier plus des trois quarts des individus ayant une sensibilisation du type immédiat aux bêtalactamines, le risque de récurrence variant entre 25 % (symptômes peu évocateurs et/ou peu sévères) et plus de 80 % (histoire clinique évocatrice et pré-occupante) lorsqu'ils sont positifs, et étant faible (< 2,5 à 15 %) lorsqu'ils sont négatifs [11, 13, 19]. Dans notre expérience, 86,3 % des enfants ayant une HS immédiate aux bêtalactamines ont été identifiés par les TC, et seulement 13,7 % par les tests de réintroduction.

8) Les TC à lecture retardée aux bêtalactamines solubles sont parfois positifs chez des malades ayant présenté des réactions à type de RMP ou d'urticaire, notamment à l'ampicilline ou l'amoxicilline, ainsi que chez de très rares patients rapportant des réactions à type de toxidermie (potentiellement) sévère [3, 4, 16, 17, 20, 23] ; toutefois, la valeur diagnostique et prédictive de ces tests n'est pas validée. Il a également été montré que les réactions d'HSR étaient extrêmement spécifiques de déterminants antigéniques exprimés sur les chaînes latérales des bêtalactamines responsables de la réaction, autorisant ainsi des traitements par d'autres bêtalactamines, y compris de structure proche.

Dans notre expérience, des sensibilisations semi-retardées et/ou retardées aux bêtalactamines ont été mises en évidence chez un peu plus de 5 % des enfants : chez ces enfants, les TC à lecture semi-retardée et retardée n'ont été que rarement positifs, et près des trois quarts de ces sensibilisations non IgE-dépendantes ont été mises en évidence par les tests de réintroduction per os. Ces résultats s'accordent bien avec ceux de la littérature, qui montrent que, d'une façon générale, moins de 5 à 10 % des patients ayant des TC négatifs récidivent lors des tests de réintroduction : il s'agit généralement de réactions dues à des excipients, ou relevant d'une HS semi-retardée et/ou retardée à des bêtalactamines diverses. Chez ces patients, diverses raisons sont susceptibles d'expliquer la négativité des TC :

- tout d'abord, l'absence de réactif adéquat (réactions à des bêtalactamines orales ou à l'acide clavulanique, n'existant pas sous forme soluble ; réactions à des métabolites du médicament, formés *in vivo*, et non à la bêtalactamine native elle-même) ;

- ensuite, comme le suggèrent les résultats de certaines études récentes effectuées *in vitro*, les mécanismes mêmes de la réaction d'HS, qui relè-

veraient parfois d'une activation directe de clones de lymphocytes T par les bêtalactamines, ces dernières se comportant ainsi comme des superantigènes, et non comme des antigènes/allergènes classiques [1].

Résumé et conclusions

Plus de la moitié des réactions susceptibles d'évoquer une réaction allergique survenant chez les patients traités par les médicaments anti-infectieux sont attribuées aux bêtalactamines. Toutefois, les bilans allergologiques montrent que seule une certaine proportion de ces patients sont réellement allergiques aux bêtalactamines : la confirmation ou l'infirmerie du caractère allergique des réactions ne reposent en aucun cas sur les tests *in vitro*, mais sur un bilan allergologique rigoureux, comportant un interrogatoire détaillé (tableau III), et, éventuellement, des TC, voire des épreuves de réintroduction.

En pratique, et dans l'état actuel des connaissances, on peut recommander l'attitude suivante :

- chez les patients ayant présenté une réaction anaphylactique, il convient de proscrire toutes les bêtalactamines, compte tenu de l'existence d'une allergénicité croisée partielle entre les diverses (classes de) bêtalactamines, et de faire effectuer un bilan allergologique, si possible dans le courant des 3 à 6 ou 12 mois suivants. Ce bilan, qui repose sur des TC et, éventuellement, sur des tests de réintroduction effectués en milieu hospitalier, permettra de confirmer ou d'infirmer une allergie, et de déterminer si le patient est allergique à une seule ou à plusieurs (classes de) bêtalactamines ;

- chez les patients rapportant un prurit isolé, une urticaire et/ou un angio-œdème sans signes de gravité évidents, il faut également effectuer un bilan allergologique. En attendant, il est en principe possible de prescrire des bêtalactamines d'une autre classe (C3G de préférence, en cas de réaction lors d'un traitement par une pénicilline ; pénicilline, A ou M de préférence, en cas de réaction lors d'un traitement par une céphalosporine) ;

- en cas de (pseudo) maladie sérique, le consensus international recommande de contre-indiquer de façon durable la bêtalactamine incriminée, même si le risque de récurrence est faible ; par contre, les autres bêtalactamines, même proches, ne sont pas contre-indiquées. On demandera également un bilan allergologique, à la recherche d'une HSI, lorsque des symptômes évocateurs (urticaire et/ou angio-œdème importants ; gêne respiratoire, laryngée ou bronchique ; malaise, hypotension) ont été associés à ceux de la (pseudo) maladie sérique ;

Tableau III. – Données essentielles de l'anamnèse
(devant être précisées dans le carnet de santé et/ou la lettre adressée à l'allergologue).

Nature et localisation (initiale et, éventuellement, secondaire) des symptômes

• *Signes cutanés*

- prurit isolé.
- urticaire et/ou angio-œdème,
- érythème polymorphe (bulleux ou non), érythrodermie, décollements cutanés spontanés ou au frottement,
- rash : maculopapuleux, morbilliforme, etc.

• *Autres symptômes*

- malaise, hypotension/choc,
- gêne respiratoire (laryngée ou bronchique), dysphonie, dysphagie,
- poussée fébrile,
- arthralgies inflammatoires,
- etc.

Chronologie après le début du traitement

- immédiate (≤ 2 heures),
- accélérée (≤ 48 heures),
- retardée (> 48 heures : combien de jours précisément ?).

Chronologie après la dernière prise (minutes ou heures ?)

Notion éventuelle de majoration des symptômes

- d'un traitement à un autre,
- lors des prises suivantes, au cours d'un même traitement.

Antécédents

• *Personnels*

- atopie,
- traitements antérieurs bien tolérés par la même ou d'autres β -lactamines,
- traitements postérieurs bien tolérés par d'autres β -lactamines (lesquelles ?),
- réactions à d'autres médicaments ou substances biologiques (préciser le type des réactions, leur chronologie, et les substances en cause),
- divers.

• *Familiaux*

- atopie,
- réactions aux médicaments ou substances biologiques (préciser le type des réactions, leur chronologie, et les substances en cause),
- divers.

– en cas d'érythème polymorphe majeur ou de réaction évoquant une toxidermie (potentiellement) sévère, il faut rechercher, au cours ou au décours immédiat de la réaction, une étiologie infectieuse. En l'absence d'étiologie infectieuse évidente, il est possible d'effectuer des TC à lecture retardée aux bêtalactamines; toutefois, la valeur diagnostique et prédictive de ces tests n'est pas parfaitement validée, et, même s'ils sont négatifs, il est recommandé de contre-indiquer la bêtalactamine incriminée. Par contre, les autres bêtalactamines ne sont en principe pas contre-indiquées, compte tenu du caractère extrêmement spécifique de la réaction d'HSR dirigée contre le médicament;

– dans les autres cas, l'intérêt du bilan allergologique est discuté, et une réintroduction précautionneuse de la bêtalactamine incriminée, à domicile, aux doses usuelles, pendant quelques jours, et en dehors de tout épisode infectieux, confirmera, le plus souvent, l'absence d'allergie aux bêtalactamines; en cas de réaction suspecte, il convient d'arrêter le traitement, d'administrer des corticoïdes per os, éventuellement associés à un antihistaminique, et, quelques mois plus tard, d'effectuer un bilan allergologique;

– enfin, en cas de réaction ancienne et/ou mal étiquetée, et dont la chronologie ne peut pas être déterminée, il peut être utile de contre-indiquer, au moins temporairement, les bêtalactamines, et d'effectuer un bilan à la recherche d'une possible allergie à ces antibiotiques : si ce bilan (TC + test de réintroduction) est négatif, il est prudent d'effectuer une seconde série de TC quelques mois plus tard, à la recherche d'une éventuelle réactivation d'une sensibilisation pathogène par le test de réintroduction.

RÉACTIONS AUX ANTI-INFECTIEUX D'USAGE MOINS COURANT

Introduction

D'une façon générale, les réactions associées aux traitements anti-infectieux autres que les bêtalactamines, et susceptibles d'évoquer une allergie à ces médicaments, sont moins fréquentes que celles rapportées pour les bêtalactamines, même si, dans notre expérience, 40 % environ des enfants qui nous avaient été adressés pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines rapportaient également des réactions à d'autres ATB ou à des sulfamides.

Pour ces anti-infectieux, les TC à lecture immédiate, bien qu'effectués de façon expérimentale par certaines équipes, n'ont pas fait la preuve de leurs valeurs diagnostique ni prédictive, sauf, peut-être, pour les quinolones, la rifampicine, la bacitracine et les sulfamides; quant aux tests *in vitro*, ils sont soit inexistants, soit peu fiables. Le diagnostic d'allergie immédiate aux anti-infectieux autres que les bêtalactamines repose donc essentiellement sur les tests de réintroduction, selon des protocoles plus ou moins bien standardisés.

La valeur diagnostique des TC explorant l'HSR varie avec le type des réactions rapportées par les malades et avec les médicaments testés [3, 4]: d'une façon générale, les patch-tests ont une bonne valeur diagnostique dans les eczémas de

contact ou par ingestion, et les photopatch-tests ou les photo-tests après ingestion du médicament dans les réactions photo-induites. Les patch-tests et/ou les IDR à lecture retardée ont été positifs chez un certain nombre de malades rapportant des RMP, des urticaires retardées ou des toxidermies (potentiellement) sévères aux macrolides et aux sulfamides, mais la sensibilité et la spécificité de ces tests ne sont pas parfaitement établies.

L'allergie aux macrolides

Les réactions susceptibles d'évoquer une HS à ces médicaments sont peu fréquentes (de l'ordre de 0,5 % des traitements). Il s'agit pour l'essentiel de réactions cutanées (prurit isolé, urticaires et/ou angio-œdème, RMP, érythème pigmenté fixe, eczéma, vascularite, rashes plus ou moins bien identifiés), les autres types de réactions étant rares (asthme, fièvre isolée) ou exceptionnels (réactions anaphylactiques sévères) [9, 10].

Lorsqu'ils ont été effectués, les TC à lecture immédiate n'ont été qu'exceptionnellement positifs chez des patients rapportant des manifestations à type d'urticaire et/ou œdème de Quincke ; chez ces patients, le diagnostic repose donc essentiellement sur les tests de réintroduction. Par contre, les TC à lecture retardée (patch-tests) semblent avoir une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans les eczémas de contact, notamment à la spiramycine.

Dans notre expérience, tous les enfants adressés pour suspicion d'allergie aux macrolides ont eu des TPO négatifs [14], ce qui permet de suggérer que la grande majorité des réactions rapportées au cours des traitements par les macrolides sont liées à des infections, et non à une allergie à ces antibiotiques ; quoiqu'il en soit, en cas de doute, il est recommandé d'administrer un macrolide d'une classe différente de celle qui est accusée (spiramycine, par exemple, chez les patients rapportant des réactions à l'érythromycine ou la josamycine), les réactions croisées entre macrolides semblant exceptionnelles, sinon inexistantes.

L'allergie aux quinolones

Les réactions aux quinolones sont relativement rares (0,1 à 2 % des traitements), sauf chez les patients infectés par le VIH. Les données épidémiologiques concernant les réactions d'HS à ces médicaments sont présentées dans le tableau IV ; toutefois, une certaine proportion des réactions qualifiées d'anaphylactiques pourraient en fait être des réactions anaphylactoïdes, résultant d'une histaminolibération non spécifique liée à l'injection trop rapide de doses importantes.

Tableau IV. – Épidémiologie des réactions allergiques aux quinolones (d'après Lepeltier L. [12]).

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes plus ou moins sévères

- Une soixantaine de cas rapportés, dont 4 mettant cliniquement en évidence une réactivité croisée entre :
 - acide nalidixique (Negram®) et norfloxacine (Noroxine®),
 - acide nalidixique (Negram®) et énoxacin (Enoxor®),
 - acide pipémidique (Pipram®), acide nalidixique (Negram®) et norfloxacine (Noroxine®),
 - acide pipémidique (Pipram®) et ciprofloxacine (Ciflox®).

Réactions photo-induites

- Les plus fréquentes, essentiellement liées à une phototoxicité, et parfois à une photo-allergie.

Réactions cutanées diverses

- vascularites « allergiques » : 14 cas rapportés,
- maladies sériques : 2 cas rapportés,
- toxidermies (potentiellement) sévères : 7 cas rapportés,
- divers (érythèmes pigmentés fixes, lésions pigmentées bleues, etc.) : 11 cas rapportés.

Réactions hématologiques (cytopénies, éosinophilies)

- exceptionnelles.

Tableau V. – Bilan des réactions (présomées) allergiques aux quinolones (d'après Lepeltier L. [12]).

Patients

- 18 (dont 16 ayant présenté des réactions évocatrices d'HSI).

Méthodologie

- TC à lecture immédiate (pricks purs, puis IDR à 1/1000, 1/100, et 1/10),
- RAST,
- TC à lecture retardée : patch-tests purs.

Résultats

- > RAST toujours négatifs,
- > TC à lecture immédiate :
 - négatifs chez tous les témoins, et positifs chez 50 % (IDR) à 75 % (pricks) des malades,
 - mise en évidence d'une réactivité croisée entre quinolones différentes,
- > patch-tests : toujours négatifs, même chez les deux patients rapportant des réactions évoquant une HS semi-retardée et/ou retardée.

Dans les rares cas où ils ont été effectués [2, 7, 12, 21] :

– les TC à lecture immédiate, les RAST (artisans) et les tests de l'histaminolibération ont (presque) toujours été négatifs chez les patients rapportant des réactions évoquant une possible HSI ; toutefois, les résultats de plusieurs études récentes, dont l'une est présentée dans le tableau V, suggèrent fortement que les TC à lecture immédiate aux quinolones, effectués dans de bonnes conditions, présenteraient une bonne sensibilité et une bonne spécificité ;

Tableau VI. – Épidémiologie des réactions (présumées) allergiques aux sulfamides.

<i>Types d'HS et symptômes</i>	<i>Fréquence</i>
HSI (urticaire ± angio-œdème, choc)	Rare
HS du type II (cytopénies)	Exceptionnelle
HS du type III (maladie sérique, vascularites)	Rare
Réactions d'HSR – eczémas (contact, ingestion) – photodermatoses	Rare Assez fréquente
Inclassable/complexe – RMP – toxidermies (potentiellement) sévères – pneumopathies d'hypersensibilité	3 % (12 à 70 % lors d'infections par le VIH) Non exceptionnelle (infections par le VIH) Rare

– les TC à lecture retardée ont toujours été négatifs dans les érythèmes pigmentés fixes (même lorsqu'ils ont été effectués sur le site des lésions) et dans les toxidermies (potentiellement) sévères (PEAG) ;

– les photopatch-tests et photo-tests après ingestion ont généralement été positifs chez les patients rapportant des réactions photo-induites, et ont permis de mettre en évidence des réactions croisées entre des quinolones diverses. De plus, l'examen immuno-histologique des tests positifs a révélé un aspect permettant fortement d'évoquer une réaction d'HSR (infiltrat mononucléé riche en lymphocytes T CD4 et en macrophages).

Les allergies aux sulfamides anti-infectieux

Des réactions permettant d'évoquer une possible HS sont rapportées chez environ 10 % des patients traités par ces médicaments [9, 10]. Les réactions les plus fréquentes sont les RMP (3 % environ dans la population générale; 12 à 70 % chez les patients infectés par le VIH, selon le stade évolutif de la maladie), et les réactions photo-induites ; bien que rares, les toxidermies (potentiellement) sévères ne sont pas exceptionnelles, notamment chez les patients infectés par le VIH. Les données épidémiologiques concernant les réactions d'HS à ces médicaments sont présentées dans le tableau VI.

L'exploration des réactions évoquant une HSI aux sulfamides peut comporter des TC à lecture immédiate, mais leur méthodologie n'est pas parfaitement standardisée (prick-tests et IDR à 0,1 et

1 mg/ml) : ces tests ont été positifs chez quelques rares patients rapportant des urticaires et/ou œdèmes de Quincke de chronologie immédiate/accélérée [21]. Dans notre expérience, les TC aux sulfamides injectables ont été négatifs chez presque tous les enfants rapportant des réactions, même sévères, évoquant une HSI, et positifs chez un enfant témoin n'ayant apparemment jamais reçu de sulfamides; nos résultats ont donc confirmé les faibles sensibilité et spécificité des TC à lecture immédiate aux sulfamides anti-infectieux. De plus, toujours dans notre expérience, les TPO, lorsqu'ils ont été effectués, ont été négatifs chez les enfants rapportant des réactions diverses, attribuées aux sulfamides [14]; dans quelques rares cas, un diagnostic différentiel d'intolérance aux AINS ou à des additifs a pu être porté, mais, dans la grande majorité des cas, les réactions présentées par ces enfants ont probablement été liées à l'infection ayant motivé la prescription de sulfamides.

Des RAST (artisanaux) ont été effectués chez des patients rapportant des réactions plus ou moins sévères, évoquant fortement une HSI au Bactrim® : ils ont été positifs chez tous les patients et négatifs chez tous les témoins, et ont montré une sensibilisation prédominante à la triméthoprine chez la plupart des patients. Par inhibition du RAST, les mêmes auteurs ont pu identifier les déterminants responsables des sensibilisations (groupements 3,4-dimethoxybenzyl et 2,4-diamino-5- [3',4'-dimethoxybenzyl]-pyrimidine; molécule entière de triméthoprine).

Les TC à lecture retardée, quant à eux, (patch-tests dans les eczémas; photopatch-tests et photo-tests après ingestion dans les réactions

Tableau VII. – Allergie aux sulfamides anti-infectieux (diagnostic et prévention).

<i>Réactions (type)</i>	<i>Tests de diagnostic étiologique</i>	<i>Traitement étiologique</i>
HS immédiate	TC à lecture immédiate (?) RAST (non commercialisés) Tests de réintroduction (+++)	Éviction, accoutumance en cas de besoin
HS de type II (cytopénies)	Bilan immuno-hématologique Ac. anti-médicament (si possible)	Éviction
HS semi-retardée	Ac. anti-médicament (si possible)	Éviction
HS retardée – eczéma – photodermatoses	Patch-tests photopatch-tests, phototests/ingestion	Éviction Éviction, photoprotection.
Inclassable/complexe – RMP – toxidermies sévères – pneumopathies d'HS	patch-tests ± IDR à lecture retardée (?) patch-tests ± IDR à lecture retardée (?) Aucun	Éviction, accoutumance (?) Éviction Éviction.

photo-induites) présenteraient une bonne valeur diagnostique et prédictive.

Les notions concernant le diagnostic étiologique et le traitement des réactions allergiques aux sulfamides anti-infectieux sont présentées dans le tableau VII.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Quinze à 20 % des patients traités par des ATB ou des sulfamides anti-infectieux rapportent des symptômes susceptibles d'évoquer une réaction allergique, les médicaments les plus souvent accusés étant les bêta-lactamines. Sur la base des bilans allergologiques, seule une certaine proportion de ces patients se révèlent réellement allergiques à ces médicaments : chez l'enfant, notamment, il importe donc de moduler quelque peu les avertissements catégoriques régulièrement inscrits sur les carnets de santé, en complétant l'indication « allergie à tel ou tel antibiotique » par la mention « à confirmer ».

Cette confirmation ne repose en aucun cas sur les tests *in vitro*, dont la valeur diagnostique et prédictive est faible, sinon nulle, mais sur les TC, lorsqu'ils sont réalisables, et sur les épreuves de réintroduction.

Dans l'état actuel des connaissances, les TC à lecture immédiate n'ont fait la preuve de leur valeur diagnostique et prédictive que pour les bêta-lactamines : ils sont essentiellement indiqués chez les patients ayant présenté des symptômes fortement évocateurs d'une HSI, chez lesquels ils permettront de confirmer ou d'infirmer une sensibilisation aux bêta-lactamines, et de déterminer si le patient est sensibilisé à une seule ou à plusieurs

(classes de) bêta-lactamines. Ils sont également indiqués chez les patients ayant présenté des réactions à type de maladie sérique sévère, afin de déterminer s'il existe une sensibilisation du type immédiat associée ; ils pourraient aussi être indiqués chez les patients ayant présenté des symptômes dont la nature et la chronologie ne peuvent pas être déterminées par l'examen du carnet de santé, ni par l'interrogatoire. Par contre, ils ne présentent pas ou que peu d'intérêt dans les éruptions maculopapuleuses, les exanthèmes de type viral et les réactions à type d'eczéma, et semblent inutiles dans les toxidermies (potentiellement) sévères à type de syndrome de Stevens-Johnson, de nécro-épidermolyse toxique ou de PEAG.

Quant aux TC à lecture retardée aux bêta-lactamines, leur valeur diagnostique et prédictive reste pour l'instant incertaine, et la majorité des réactions d'HS semi-retardée et/ou retardée aux bêta-lactamines sont diagnostiquées par les tests de réintroduction.

Ces derniers sont indiqués chez les patients dont les TC aux bêta-lactamines sont négatifs, malgré des antécédents évoquant fortement une réaction allergique ; enfin, à l'exception des patch-tests (eczémas), des photopatch-tests et des photo-tests après ingestion (photodermatoses), ils sont le seul moyen fiable dont on dispose actuellement pour confirmer ou infirmer une allergie aux anti-infectieux autres que les bêta-lactamines, mais ils sont formellement contre-indiqués chez les patients rapportant des symptômes à type de toxidermie (potentiellement) sévère. Chez ces patients, il convient avant tout de rechercher une étiologie infectieuse qui, lorsqu'elle est retrouvée, innocente (en principe) le médicament.

RÉFÉRENCES

1. Abbal L. – Les mécanismes immunologiques des réactions aux antibiotiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, 38, 367-373.
2. Arboit F., Bessot J.C., De Blay F. *et al.* – L'allergie aux quinolones : à propos de huit observations. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 15-19.
3. Barbaud A. – Tests épicutanés médicamenteux dans les toxidermies. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, 38, 374-378.
4. Barbaud A., Reichert-Penetra S., Tréchet P. *et al.* – The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Brit. J. Dermatol.*, 1998, 139, 49-58.
5. Birnbaum J., Vervloet D. – Allergie aux pénicillines. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 29-35.
6. Blanca M. – Allergic reactions to penicillins : a changing world ? *Allergy*, 1995, 50, 777-782.
7. Blayac J.P., Hillaire-Buys D., Pinzani V. – Fluoroquinolones and anaphylaxis. *Thérapie*, 1996, 51, 417-418.
8. Bocquet H., Roujeau J.C. – Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 651-659.
9. Demoly P., Hillaire-Buys D., Blayac J.P. *et al.* – Allergies médicamenteuses : prise en charge et actualités. *Presse Med.*, 1998, 27, 1406-1411.
10. Erffmeyer J.E. – Reactions to antibiotics. *Immunol. Allergy Clin. N. Amer.*, 1992, 12, 633-647.
11. Juchet A., Rancé F., Bremond F., Dutau G. – Exploration de l'allergie aux bêta-lactamines chez 45 enfants. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34, 369-375.
12. Lepeltier L. – Réactions cutanées aux quinolones : à propos de 18 observations. Mémoire pour la Capacité d'Allergologie de l'Université Paris VI, 1996 : 1 vol., 106 p.
13. Lin R.Y. – A perspective on penicillin allergy. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 930-937.
14. Paupe J., Le Bourgeois M., Bidat E. – Médicaments injustement exclus : tests de réintroduction. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 155-161.
15. Pichichero M.E., Pichichero D.M. – Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy : reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J. Pediatr.*, 1998, 132, 137-143.
16. Ponvert C., Scheinmann P., De Blic J., Paupe J. – L'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 160 enfants, ayant comporté des tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, et des tests de réintroduction per os. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 725-731.
17. Romano A., Di Fonzo M., Papa G. *et al.* – Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*, 1995, 50, 113-118.
18. Romano A., Di Fonzo M., Papa G. *et al.* – Aminopenicillin allergy. *Arch. Dis. Child.*, 1997, 76, 513-517.
19. Sogn D.D., Evans R., Shepherd G.M. *et al.* – Results of the NIAIDCC trial to test the predictive value of skin testing to major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 1025-1032.
20. Terrados S., Blanca M., Garcia T. *et al.* – Non-immediate reactions to betalactams : prevalence and role of the different penicillins. *Allergy*, 1995, 50, 563-567.
21. Vervloet D., Pradal M. – Antibiotics. *In*: Vervloet D., Pradal M. – *Drug allergy*. Pharmacia, 1992, 43-74.
22. Vigilance. – Maladie sérique au céfclor (Alfatil®). *Prescrire*, 1993, 13, 457-458.
23. Warrington R.J., Silviu-Dan F., Magro C. – Accelerated cell-mediated immune reactions in penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 626-628.



ANNALES DE PÉDIATRIE

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS 1999

(10 numéros par an)

FRANCE : 1 360 F - 207,33 € – Étudiant, CES : 680 F - 103,67 €

ÉTRANGER : 1 670 FF - 254,59 € – Étudiant : 835 FF - 127,29 €

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque : 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque : 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.