

Exploration allergologique des réactions aux bêtalactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 50 cas, comportant des tests cutanés à lecture immédiate, des RAST et des tests de réintroduction par voie orale

C. PONVERT, R. MAZEYRAT, P. SCHEINMANN, J. PAUPE, J. de BLIC

RÉSUMÉ

Un bilan allergologique a été effectué chez 50 enfants ayant présenté 73 réactions lors de traitements par des bêtalactamines diverses, l'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique, et les céphalosporines de première génération étant principalement en cause ; il s'agissait de réactions sévères, à type d'œdème de Quincke, avec extension laryngée et/ou asthme (7 cas), d'urticaires et/ou angioœdèmes de sévérité modérée (53 cas), de maladie sérique (1 cas), de rashes maculopapuleux (2 cas), de réactions à type d'eczéma (3 cas), et d'éruptions mal étiquetées (7 cas). 23 enfants avaient également présenté une ou plusieurs réactions à des médicaments autres que les bêtalactamines. Au moment du bilan, l'âge moyen des enfants était de 4 ans et demi (extrêmes : 4 mois-17 ans), le bilan ayant été effectué en moyenne 20 mois après la réaction clinique (extrêmes : 1 mois et demi-5 ans et 2 mois). Le bilan a comporté des prick tests et des intradermoréactions à lecture immédiate à la pénicilloylpolylysine (PPL), aux déterminants mineurs (MDM), et aux bêtalactamines solubles, des RAST, et des tests de réintroduction par voie orale (TPO), ces derniers n'étant effectués que chez les enfants dont les TC étaient négatifs. Une sensibilisation à une ou plusieurs bêtalactamine(s) a ainsi pu être mise en évidence chez 10 enfants (21,27 %), par les TC (9 cas) ou le TPO (1 cas d'allergie à l'acide clavulanique). La valeur diagnostique et prédictive des TC paraît bonne, puisqu'aucun des enfants ayant des TC négatifs n'a eu de TPO positif. Nos résultats confirment également l'importance des TC aux bêtalactamines solubles, qui ont permis d'identifier près de la moitié des enfants allergiques ; ces tests ont également permis d'identifier les classes de bêtalactamines susceptibles d'être tolérées par les enfants allergiques à une ou plusieurs autre(s) classe(s) de bêtalactamines. Par contre, les RAST n'ont présenté aucune valeur diagnostique ni prédictive. Les principaux facteurs de risque identifiés ont été des antécédents personnels d'atopie, le caractère immédiat des réactions, et, surtout, des antécédents de réaction sévère. Par contre, l'existence de réactions à d'autres médicaments ne semble pas représenter un facteur de risque particulier.

SUMMARY

Allergological investigation of beta-lactam reactions in children: results of a study of 50 cases including immediate skin tests, RAST and oral challenge tests. – Skin tests (pricks and IDR with PPL, MDM and soluble betalactams) were performed in 50 children reporting 73 adverse reactions to betalactam antibiotics (7 severe anaphylactic reactions; 53 cases of moderately severe urticaria and/or angiooedema; 1 case of serum sickness-like reaction; 2 MPR; 3 cases of eczema and 7 miscellaneous). RAST were performed in most children, and oral provocation tests (OPT) in children with negative skin tests. Skin tests to PPL (penicilloyl-polylysine), MDM (minor determinants) and betalactams were positive in 2, 3 and 5 children, respectively. Thus, immediate-type hypersensitivity was diagnosed in 9 children by means of skin tests. OPT was positive in 1 child (allergy to clavulanic acid). Moreover, our results suggest that the diagnostic and predictive value of skin tests to betalactam antibiotics is good, as no positive OPT was observed in children with negative skin tests. RAST were seldom positive, but only in children with negative skin tests and OPT. Finally, main risk factors for immediate-type hypersensitivity to betalactam antibiotics were a personal history of atopy, immediate onset of reactions, and the nature and severity of the symptoms. No risk was associated with a previous history of reactions to other drugs.

Service de Pneumologie-Allergologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sévres, 75743 PARIS Cedex 15.

Présenté à la 23^e Journée Parisienne d'Immuno-Allergologie Infantile, 18 novembre 1995.

Tirés à part : Dr Cl. Ponvert (même adresse).

PONVERT C., MAZEYRAT R., SCHEINMANN P., PAUPE J., de BLIC J. – Exploration allergologique des réactions aux bêtalactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 50 cas, comportant des tests cutanés à lecture immédiate, des RAST et des tests de réintroduction par voie orale. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36 (2), 162-175.

INTRODUCTION

Un à 10 p. cent des sujets traités par des bétalactamines rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une réaction allergique [1, 7, 15, 34, 36, 38] ; il s'agit le plus souvent de réactions cutanées, notamment chez l'enfant [65]. Cette fréquence est à peu près comparable à celle qui est rapportée pour les sulfamides anti-infectieux, et nettement supérieure à celle rapportée pour les autres médicaments d'usage courant, tels les autres antibiotiques (0,1 à 2 p. cent), les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (moins de 0,3 p. cent).

Compte tenu du fait que les bétalactamines sont l'une des classes de médicaments les plus prescrites, les réactions aux bétalactamines représentent ainsi 25 à 45 p. cent des réactions allergiques/pseudo-allergiques aux médicaments, devançant là encore nettement les autres antibiotiques, les sulfamides anti-infectieux, les antalgiques et les AINS [5, 8, 58, 62] (fig. 1).

Les résultats d'une étude récente illustrent bien la fréquence élevée des réactions aux bétalactamines [45] : sur 229 enfants, âgés de 1 à 12 ans, et traités par des antibiotiques divers, des réactions cutanées ont été rapportées dans 27 cas (11,8 p. cent), les bétalactamines étant incriminées chez 25 enfants.

D'après la littérature, les réactions évocatrices d'une allergie immédiate viennent en seconde position, après les rashes maculopapuleux (RMP : 2 à 9,5 % des traitements) [12] : ainsi, des urticaires, angio-œdèmes et/ou œdèmes de Quincke sont rapportés dans 0,5 à 4,5 p. cent des traitements, et des réactions anaphylactiques généralisées (chocs), parfois sévères, chez 0,01 à 0,2 p. cent

des sujets traités [17, 34, 36] ; des chocs anaphylactiques mortels sont rapportés chez 0,5 à 2 p. 100 000 sujets traités par les pénicillines [34]. Mise à part la pseudo-maladie sérique au céfaclor (0,02 à 3,4 p. cent) [23, 29], les autres manifestations cliniques d'hypersensibilité (HS) aux bétalactamines sont rares (eczéma), voire exceptionnelles (érythèmes polymorphes, nécro-épidermolyses toxiques, anémies et thrombopénies) [7].

S'il est vrai que bon nombre des réactions observées au cours des traitements par les bétalactamines ne relèvent pas d'une HS dirigée contre ces médicaments, il n'en reste pas moins que les réactions allergiques aux bétalactamines, authentifiées par les bilans immuno-allergologiques ou sur la base des critères d'imputabilité, restent les plus fréquentes : en effet, au moins en ce qui concerne les réactions sévères liées à une HS immédiate, elles représentent environ 25 p. cent des réactions d'origine médicamenteuse, devançant, là encore, toutes les autres catégories de médicaments et de substances biologiques [22] (fig. 2).

Compte tenu de ces données, et par crainte d'une réaction anaphylactique plus ou moins sévère lors d'un traitement ultérieur, un diagnostic d'allergie aux bétalactamines est souvent porté abusivement, notamment devant des réactions à type d'urticaire, angio-œdème ou œdème de Quincke ; il s'ensuit une éviction durable de cette catégorie d'antibiotiques pourtant si utiles, surtout chez l'enfant.

C'est pourquoi, compte tenu de la bonne valeur diagnostique et prédictive des test cutanés (TC) à lecture immédiate aux bétalactamines, telle qu'elle a été établie par la plupart des auteurs [1, 9, 10, 15, 32, 34, 53, 57], nous avons mis en place dans le service une consultation réservée aux enfants

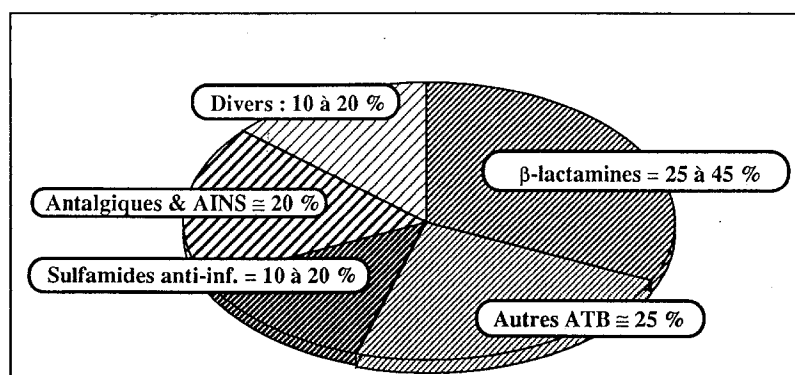


Fig. 1. – Médicaments accusés d'induire des réactions allergiques et pseudo-allergiques.

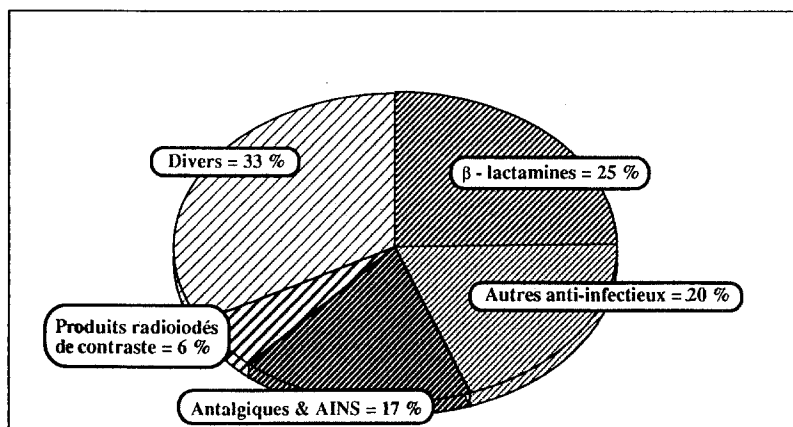


Fig. 2. – Médicaments responsables de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères.

ayant présenté des symptômes plus ou moins évocateurs de réaction allergique aux bêtalactamines. En un an, nous avons ainsi vu 50 enfants pour la plupart desquels ont été effectués des tests cutanés, des RAST, ainsi qu'une épreuve de réintroduction per os, lorsque les TC étaient négatifs.

Le but de cette étude était double :

- d'une part, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie aux bêtalactamines ;
- d'autre part, de déterminer la (ou les) bêtalactamine(s) susceptible(s) d'être tolérée(s) par les enfants présentant une authentique allergie immédiate à certaines d'entre elles.

MALADES ET MÉTHODES

Malades

Cette étude a porté sur 50 enfants (31 garçons et 19 filles), âgés de 4 mois à 17 ans (âge moyen : 4 ans, 7 mois et demi) au moment de l'étude.

Trois d'entre eux ont été exclus d'emblée, car ayant bien toléré la bêtalactamine incriminée, lors de traitements ultérieurs passés inaperçus, et remarqués seulement par un examen attentif du carnet de santé et des ordonnances.

Chez les 47 enfants restants, le bilan immuno-allergologique a été effectué en moyenne 20 mois après la réaction clinique (extrêmes : 1 mois et demi et 5 ans + 2 mois). Des antécédents certains, personnels et familiaux, d'atopie étaient présents respectivement chez 36,2 et 38,3 p. cent de ces enfants.

Réactions cliniques

Chez les 47 enfants ayant bénéficié d'un bilan allergologique, 73 réactions cliniques aux bêtalactamines avaient été rapportées, 13 enfants ayant présenté plusieurs réactions à la même bêtalactamine ou à une ou plusieurs bêtalactamine(s) différente(s) ; les réactions ont été classées selon la nature des symptômes, et en fonction de leur chronologie d'apparition après le début du traitement, conformément à la classification de Levine [31], adoptée par la plupart des auteurs. Il s'est agi de :

- 7 réactions anaphylactiques sévères (œdème de Quincke avec gêne respiratoire et/ou asthme, associés ou non à une urticaire), dont deux chez un même enfant, et dont une chez un enfant qui avait présenté antérieurement des réactions urticariennes de survenue retardée/accélérée ;

- 53 urticaires et/ou angio-œdèmes moins sévères, dont 8 de survenue immédiate (moins de 1 à 2 heures après la prise du médicament), 22 de survenue accélérée (≤ 72 heures), et 23 de survenue retardée (J 9 en moyenne ; extrêmes : J 3-J 20) ;

- 2 RMP, dont l'un survenant au 2^e/3^e jour, et le second au 9^e jour après le début du traitement ;

- 7 éruptions mal étiquetées, dont 1 de survenue immédiate, 1 de survenue accélérée et 5 de survenue retardée (en moyenne à J 4 ou J 5) ;

- 1 pseudo-maladie sérique, avec fièvre et arthralgies, ayant débuté au septième jour d'un traitement par cefaclor (Alfatil), chez un enfant qui avait présenté antérieurement une urticaire accélérée à l'association amoxicilline + acide clavulanique ;

– 3 réactions à type d'eczéma, de survenue immédiate (2 épisodes chez le même enfant) ou accélérée (1 cas).

Les bêta-lactamines les plus incriminées ont été les aminopénicillines (44 cas), avec l'amoxicilline seule (17 cas) ou associée à l'acide clavulanique (26 cas), et l'ampicilline (1 cas). Viennent ensuite :

– les céphalosporines de première génération (24 cas), avec le cefaclor (Alfatil® : 10 cas), la cefatrizine (Cefaperos® : 8 cas) et le cefadroxil (Oracefal® : 6 cas) ;

– la pénicilline V (Oracilline® : 3 cas) ;

– les céphalosporines de seconde génération, avec le cefuroxime (Zinnat® : 1 cas) ;

– les céphalosporines de troisième génération, avec le cefixime (Oroken® : 1 cas).

Aucun enfant ne s'est présenté pour des réactions à l'imipenem (Tienam®) ou à l'aztréonam (Azactam®).

Chez un enfant, la réaction est survenue au 21^e jour d'un traitement au long cours, motivé par une malformation congénitale des voies urinaires ; chez les autres enfants, un ou plusieurs traitements antérieurs avaient bien été tolérés avant la (première) réaction.

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau I.

Vingt-trois de ces 47 enfants avaient également présenté une ou plusieurs réaction(s) à un ou plusieurs autre(s) médicament(s) :

– des réactions cutanées diverses aux macrolides (Érythromycine®, Josacine®, Rovamycine®, Rulid®) : 13 cas ;

– une urticaire géante à la staphylomycine ;

– des réactions au Pédiazole® (érythromycine + sulfafurazole) : 8 cas, dont 4 urticaires ou/et angio-œdèmes, une éruption à type d'eczéma, 1 RMP, et 2 rashs retardés mal étiquetés ;

– des réactions au Bactrim® : 6 cas d'urticaire ou/et angio-œdème de survenue accélérée ou retardée, et une éruption à type d'eczéma ;

– une urticaire récidivante à l'aspirine ;

– un cas d'urticaire et angio-œdème immédiats après une injection IV de Soludecadron® ;

– un angio-œdème accéléré à des antiseptiques cutanés ;

– une urticaire géante, de survenue accélérée, après une seconde injection de DT.Coq ;

– un œdème du visage après anesthésie au masque.

Bilan allergologique

Le protocole d'exploration qui a été suivi est indiqué sur la figure 3.

Tests cutanés

Ils ont été effectués en pricks et en IDR, selon la méthode classique, avec les déterminants majeurs (PPL : pénicilloyl-polylysine) et mineurs (MDM : minor determinants) de l'Allergopen, puis avec la forme soluble de la bêta-lactamine incriminée ou de la bêta-lactamine la plus proche, lorsque l'Allergopen était négatif ; bien entendu, les TC ont été arrêtés dès l'apparition d'un test positif.

TABLEAU I. – Réactions ayant motivé un bilan allergologique aux bêta-lactamines (47 enfants)

<i>β-lactamines</i> <i>Symptômes</i>	<i>Pénicil.</i> <i>naturelles</i>	<i>Amino</i> <i>pénicil.</i>	<i>Céphalos</i> <i>de 1^{re} gén.</i>	<i>Céphalos</i> <i>de 2^e gén.</i>	<i>Céphalos</i> <i>de 3^e gén.</i>	<i>Sous</i> <i>total</i>	<i>Total</i> <i>(%)</i>
Œdème de Quincke ou asthme ± urticaire :							
– immédiats		3	2			5	7
– accélérés		1				1	(9,6 %)
– retardés		1				1	
Urticaires et angio-œdèmes modérés :							
– immédiats	1	4	3			8	53
– accélérés	2	11	8	1		22	(72,6 %)
– retardés		14	8		1	23	
RMP, rashs mal étiquetés, etc. :							
– immédiats		3				3	13
– accélérés		2				2	(17,8 %)
– retardés		5	3			8	
Total	3	44	24	1	1	73	73
(%)	(4,1 %)	(60,3 %)	(32,9 %)	(1,4 %)	(1,4 %)	(100 %)	(100 %)
Réactions :							
– immédiates : survenant en moins de 2 à 3 heures							
– accélérées : survenant en ≤ 72 heures							
– retardées : survenant après la 72 ^e heure							

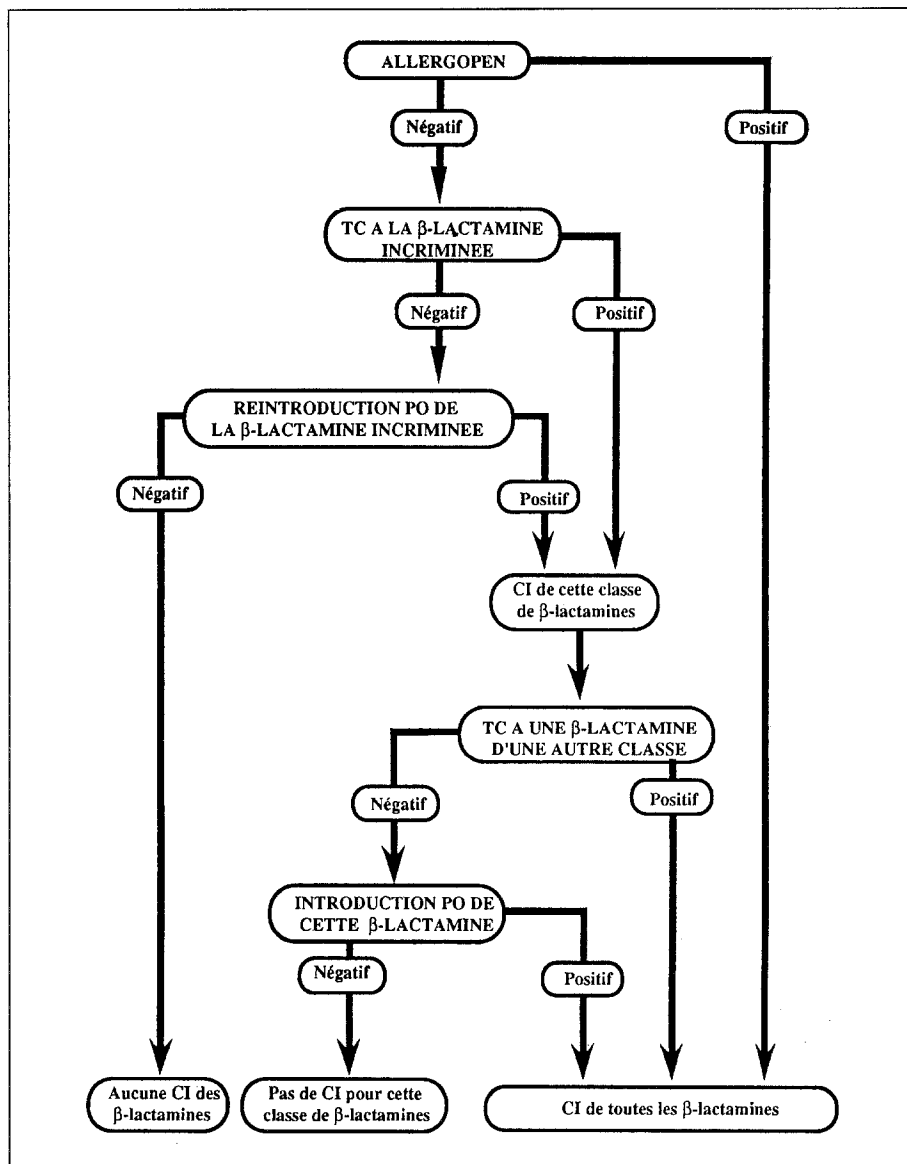


Fig. 3. – Bilan allergologique aux β-lactamines.

Les dilutions utilisées pour la pénicilline G ont été de 250, 2 500 et 25 000 U/ml ; les TC aux autres bétalactamines ont été effectués suivant le protocole de Vervloet et coll. [66] (tableau II).

Les enfants dont les TC n'étaient positifs que pour la bétalactamine incriminée ont été testés avec une bétalactamine d'une autre classe (amoxicilline en cas de TC positifs pour une céphalosporine ; céphalosporine de 3^e génération, en cas de TC positifs pour une pénicilline ou une céphalosporine de 1^{re} ou 2^e génération).

Les critères de positivité retenus ont été une papule de diamètre ≥ 3 mm à celle du témoin négatif, et/ou $\geq 1/2$ du diamètre moyen du témoin positif (histamine).

Trois enfants n'ont pas eu de TC : le premier présentait un dermographisme, le second des réactions à l'association amoxicilline + acide clavulanique, mais tolérait l'amoxicilline seule, et le troisième avait présenté des manifestations cliniques retardées.

TABLEAU II. – Protocole des tests cutanés aux bétalactamines

1) Témoins	– positif (histamine) – négatif	
2) Allergopen	– PPL : prick pur IDR pure – MDM : pricks 1/100, 1/10, pur IDR 1/100, 1/10, pur	
3) Médicament (forme injectable)	Benzyl-pénicilline (BP)	Bétalactamine autre que la BP
* Pricks	– 250 UI/ml – 2 500 UI/ml – 25 000 UI/ml	– 0,25 mg/ml – 2,5 mg/ml – 25 mg/ml
* IDR	– 250 UI/ml – 2 500 UI/ml – 25 000 UI/ml	– 0,25 mg/ml – 2,5 mg/ml – 25 mg/ml

Nb : les TC ont été arrêtés dès l'apparition d'un test positif.

TABLEAU III. – Protocole des tests de réintroduction per os des bétalactamines

Toutes les 20 minutes :

– T 0	1 mg
– T 20	5 mg
– T 40	10 mg
– T 60	20 mg
– T 80	50 mg

Toutes les 30 minutes :

– T 120	100 mg
– T 150	150 mg
– T 180	200 mg

– etc., jusqu'à atteindre la dose totale cumulée correspondant à la dose quotidienne nécessaire en fonction du poids.

Les 44 enfants restants ont été testés avec :

- l'Allergopen (tous);
- l'amoxicilline (Clamoxyl® : 28 cas) et l'ampicilline (Totapen® : 1 cas) pour les amino-pénicillines, aucun TC n'ayant été effectué avec l'association amoxicilline + acide clavulanique ;
- la cefazoline (Cefazoline® : 13 cas) et la cefalotine (Cefalotine® : 4 cas) pour les céphalosporines de première génération ;
- le cefotaxime (Claforan® : 1 cas) pour les céphalosporines de troisième génération.

RAST

Quelle qu'ait été la bétalactamine incriminée, des RAST pénicillines G et V ont été effectués respectivement chez 34 et 35 enfants ; un RAST amoxicilline a été effectué chez un enfant ayant présenté un rash mal étiqueté à l'association amoxicilline + acide clavulanique.

Tests de réintroduction per os (TPO)

Ils ont été effectués en hôpital de jour, selon le protocole indiqué dans le tableau III, avec la forme incriminée de la bétalactamine suspecte, chez 25 enfants dont les TC étaient négatifs (28 TPO), et chez 2 enfants n'ayant pas eu de TC (2 TPO).

En cas de réaction, il était prévu de réintroduire une seconde fois, mais sous la forme de poudre pour gélules diluée dans de l'eau sucrée, de façon à éliminer une possible réaction à des additifs (arômes et colorants notamment).

RÉSULTATS

Tests cutanés

Ils ont été positifs chez 9 enfants sur les 44 testés (soit 20,45 %) : 2 fois à la PPL, 3 fois aux MDM, et 5 fois aux bétalactamines solubles (amoxicilline : 1 cas ; cefazoline ou cefalotine : 3 cas ; cefotaxime : 1 cas), un enfant ayant eu des TC positifs à la fois à l'amoxicilline et au cefotaxime.

Il s'est agi de :

– 5 des 6 enfants (83,33 %) ayant présenté des réactions anaphylactiques généralisées sévères, avec gêne respiratoire. Les TC ont été positifs à la PPL dans 2 cas, aux MDM dans 1 cas, et à la cefazoline dans 2 cas ;

– 4 des 33 enfants (12,12 %) ayant présenté des urticaires et/ou angio-œdèmes moins sévères, sans atteinte respiratoire ; les TC ont été positifs aux MDM dans 2 cas, à la cefalotine dans un cas, à l'amoxicilline et au cefotaxime dans un cas.

Chez les enfants ayant présenté des manifestations atypiques (RMP, réactions à type d'eczéma, rashes mal étiquetés), les TC ont toujours été négatifs.

Trois des 5 enfants ayant des TC positifs à l'Allergopen (PPL ou MDM) présentaient des réactions à plusieurs bétalactamines ; chez les deux autres, la réaction clinique était survenue lors d'un premier traitement au long cours (1 cas) ou d'un second traitement par la même bétalactamine (1 cas).

Chez 3 des 4 enfants ayant des TC négatifs à l'Allergopen, mais positifs à la bétalactamine incriminée, a été retrouvée la notion d'une bonne tolérance des bétalactamines des autres classes, soit sur la base de l'histoire clinique (2 cas), soit sur la base du bilan allergologique (TC + TPO négatifs) ; le quatrième enfant, qui a eu des TC positifs à l'ampicilline et au cefotaxime, avait eu des TC douteux en IDR aux MDM.

RAST

Ils ont été faiblement positifs (classe 2 seulement) 4 fois (3 fois pour la pénicilline V et une fois pour la pénicilline G) chez 4 enfants ayant présenté des réactions urticariennes ou à type d'angio-œdème accélérées ou retardées sans gravité à des aminopénicillines (amoxicilline seule : 1 cas ; amoxicilline + acide clavulanique : 1 cas) ou à des céphalosporines de première génération (cefactor : 1 cas ; cefatrizine : 1 cas), et pour lesquels les TC et les TPO ont été négatifs. Chez ces 4 enfants, le délai moyen entre la réaction et le bilan allergologique était de 15 mois (extrêmes : 7 et 30 mois).

Les RAST pénicillines G et V ont été négatifs chez tous les enfants ayant des TC positifs, ainsi que chez tous les enfants ayant présenté des réactions aux pénicillines.

Enfin, le RAST amoxicilline a été négatif chez le seul enfant chez qui il avait été effectué.

Tests de réintroduction per os

Ils ont été effectués chez 25 enfants, dont 23 avaient des TC négatifs, et 2 n'avaient pas eu de tests cutanés ; ils ont été effectués avec une seule bétalactamine dans 21 cas, et avec deux bétalactamines dans 4 cas.

Ils ont été négatifs chez tous les enfants ayant des TC négatifs.

Un seul TPO a été positif, pour l'association amoxicilline + acide clavulanique : il s'est agi d'un enfant chez lequel les TC n'avaient pas été effectués, qui tolérait parfaitement l'amoxicilline, mais avait présenté une urticaire à l'association amoxicilline + acide clavulanique, et chez qui a été porté le diagnostic d'allergie à l'acide clavulanique.

Analyse des résultats

Résultats d'ensemble

Une allergie immédiate aux bétalactamines a ainsi pu être mise en évidence chez 10 enfants, soit 21,27 p. cent des cas, sur la base des résultats des

TC seuls (9 cas) et des TPO (1 cas, pour lequel les TC n'avaient pas été effectués) ; les RAST n'ont été d'aucun secours puisque n'ayant été positifs (faiblement : classe 2 seulement) que chez 4 enfants chez lesquels le diagnostic d'allergie a été éliminé par les TC et les TPO.

Il s'est agi d'une allergie :

- à toutes les classes de bétalactamines dans 6 cas (3 réactions anaphylactiques sévères ; 3 urticaires ou/et angio-œdèmes accélérés ou retardés) ;

- aux céphalosporines de première génération exclusivement dans 3 cas (2 réactions anaphylactiques sévères, dont une immédiate et une retardée, et une urticaire) ;

- à l'acide clavulanique dans un cas d'urticaire retardée (par TPO seul).

Il s'est agi de 9 garçons et une fille, âgés de 4 mois à 16 ans (âge moyen 6 ans + 5 mois) ; compte tenu du nombre de garçons et de filles ayant participé à cette étude (31 et 19 respectivement), il existe une importante surreprésentation des garçons chez les enfants dont le bilan a été positif. De plus, l'âge moyen de ces derniers est supérieur de 2 ans à celui des 50 enfants étudiés (4 ans + 7 mois et demi) ; néanmoins, deux des enfants dont le bilan a été positif étaient particulièrement jeunes (4 mois pour l'un, et 4 mois et demi pour l'autre).

Chez les autres enfants, il a été possible d'incriminer :

- une intolérance à l'aspirine (1 cas) ;

- une mononucléose infectieuse (1 cas) ;

- une urticaire chronique, avec dermatographe (1 cas) ;

Pour les autres enfants, aucune étiologie n'a pu être mise en évidence.

Résultats en fonction de la nature et de la sévérité des symptômes

Ils sont présentés dans le tableau IV.

Comme l'on pouvait s'y attendre, le bilan allergologique a été positif chez la majorité des enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques sévères, 5 d'entre eux ayant été identifiés par les seuls TC ; chez le sixième, le bilan (TC + RASTs + TPO) a été négatif.

Chez les 33 enfants ayant présenté des urticaires ou/et angio-œdèmes moins sévères, les TC ont été positifs dans 4 des 29 cas où ils avaient été effectués ; un enfant, pour lequel les TC n'avaient pas été effectués, a été identifié par le TPO.

Enfin, chez les 8 enfants ayant présenté des manifestations moins typiques (RMP, éruptions mal étiquetées ou à type d'eczéma), le bilan a toujours été négatif.

TABLEAU IV. – Résultats des bilans allergologiques selon la nature et la sévérité des symptômes

Symptômes (nb. d'enfants)	TC+	RAST (≥ 2)	TPO+	Total + (TC et/ou TPO) *
Quincke ou asthme $\pm$ urticaire [6]	5/6 (83,33 %)	0/4	0/1	5/6 (83,33 %)
Urticaires/angio-œdèmes peu sévères [33]	4/29 (13,8 %)	4/25 (16 %)	1/21	5/33 (15,15 %)
Autres [8]	0/8	0/5	0/4	0/8
Total [47]	9/44 (20,5 %)	4/33 (12,1 %)	1/24	10/47 (21,2 %)

* Les RAST n'ont pas été pris en compte, puisqu'ils n'ont été positifs que chez des enfants ayant des TC et des TPO négatifs.

TABLEAU V. – Résultats des bilans allergologiques en fonction de la chronologie des réactions

Réactions (chronologie)	Bilan positif : nb (%)	Bilan négatif : nb (%)	Total (%)
Immédiate	6 (42,85 %)	8 (57,14 %)	14 (100 %)
Accélérée	4 (16 %)	21 (84 %)	25 (100 %)
Retardée	6 (15,8 %)	32 (84,2 %)	38 (100 %)

TABLEAU VI. – Antécédents de réactions à d'autres médicaments chez les enfants ayant des bilans allergologiques positifs ou négatifs aux bétalactamines

Réactions aux β -lactamines (type)	Bilan allergo. positif : nb (%)	Bilan allergo. négatif : nb (%)
Quincke ou asthme $\pm$ urticaire	2/5 (20 %)	0/1
Urticaire/angio-œdème peu sévères	2/4 (50 %)	13/28 (46,4 %)
Autres (atypiques)	0/0	6/8 (75 %)
Total	4/9 (44,44 %)	19/37 (51,37 %)

TABLEAU VII. – Résultats du bilan allergologique aux bétalactamines en fonction de l'ancienneté de la (dernière) réaction

Ancienneté de la réaction	Bilan positif : nb (%)	Bilan négatif : nb (%)	Total (%)
Moins de 2 ans	8 (23,5 %)	26 (76,5 %)	34 (100 %)
De 2 à 5 ans	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	8 (100 %)

Résultats en fonction de la chronologie des réactions

Ils sont présentés dans le tableau V.

Ils montrent que le risque de présenter une allergie immédiate aux bétalactamines est d'autant plus élevé que les réactions sont précoces après le début du traitement. Néanmoins, plus de la moitié (57,14 %) des enfants qui avaient présenté des réactions immédiates ont eu un bilan négatif.

Résultats en fonction des antécédents de réactions à d'autres médicaments

Ils sont présentés dans le tableau VI. Globalement, ils montrent que le risque d'allergie aux bétalactamines n'est pas plus important chez les enfants qui présentent des réactions à d'autres médicaments ; toutefois, les enfants qui ont pré-

senti des réactions atypiques aux bétalactamines sont ceux chez lesquels on trouve une fréquence particulièrement élevée de réactions à d'autres médicaments.

Résultats selon l'ancienneté de la (dernière) réaction

Ils sont présentés dans le tableau VII, qui montre que la proportion des bilans positifs diminue avec l'ancienneté de la réaction, contrairement à celle des bilans négatifs.

Résultats du bilan allergologique aux bétalactamines et terrain atopique

Des antécédents certains, personnels et familiaux, d'atopie ont été respectivement présents

TABLEAU VIII. – Fréquence des antécédents personnels et familiaux d'atopie chez les enfants ayant un bilan allergologique positif ou négatif aux bêtalactamines

Antécédents d'atopie	Bilan positif	Bilan négatif
Personnels	5/8 (62,50 %)	12/28 (42,85 %)
Familiaux	2/8 (25 %)	16/25 (64 %)
Personnels ou/et familiaux	6/9 (66,66 %)	21/28 (75 %)

TABLEAU IX. – Fréquence des antécédents personnels d'atopie selon le type de réaction, chez les enfants ayant un bilan allergologique positif ou négatif aux bêtalactamines

Réactions (type)	Bilan positif	Bilan négatif
Quincke ou asthme ± urticaire	3/5 (60 %)	0/1
Urticaires ou/et angio-œdèmes	2/4 (50 %)	10/21 (47,6 %)
Autres		2/5 (40 %)

chez 36,17 et 38,29 p. cent des 47 enfants ayant eu un bilan allergologique aux bêtalactamines, ce qui est plus élevé que la prévalence de l'atopie dans la population générale (estimée à 15-20 p. cent).

Le tableau VIII montre que :

– si l'on tient compte à la fois des antécédents personnels et familiaux d'atopie, il n'existe pas de différence significative entre les enfants dont le bilan allergologique aux bêtalactamines est positif et ceux pour lesquels il est négatif ;

– par contre, si l'on ne tient compte que des antécédents personnels, la fréquence du terrain atopique est 1,5 fois plus élevée chez les enfants ayant un bilan positif que chez ceux ayant un bilan négatif aux bêtalactamines.

Le tableau IX montre, même si les différences ne sont pas considérables, que la fréquence des antécédents personnels d'atopie est plus élevée chez les enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques sévères liées à une authentique HSI aux bêtalactamines.

DISCUSSION

Valeur diagnostique du bilan allergologique

La plupart des auteurs rapportent que seulement 3 à 20 p. cent des malades qui leur sont adressés pour suspicion d'allergie aux bêtalactamines ont un bilan allergologique positif [17, 39, 41, 53, 58] ; dans une étude récente, Juchet et coll. [27] ont montré que 45 p. cent des enfants qui avaient présenté des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie aux bêtalactamines avaient des TC positifs.

Nous montrons ici qu'un peu plus de 20 p. cent des enfants ayant de tels antécédents ont un bilan allergologique positif. La différence entre ce résultat et celui de l'étude de Juchet, qui avait porté sur un nombre comparable d'enfants, ne semble pas pouvoir s'expliquer par une différence de recrutement, le nombre des enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques généralisées sévères ou à type d'urticaire ou/et angio-œdème étant comparable dans les deux études ; cette différence ne s'explique pas non plus par les malades identifiés par les TPO, puisque ceux-ci n'avaient pas été effectués par Juchet et coll.

L'âge moyen des enfants de notre étude, au moment de la réaction clinique, est un peu plus élevé que celui des enfants étudiés par Juchet et coll. (4 ans et demi, vs. 3 ans) ; par ailleurs, dans notre étude, le bilan allergologique a été effectué plus tardivement après la dernière réaction aux bêtalactamines que dans celle de Juchet et coll. (20 mois vs. 13 mois, en moyenne). Toutefois, étant donné que les TC se négativeraient tous les ans chez 10 à 15 p. cent des malades [47, 59], cette faible différence n'explique probablement pas non plus la différence des résultats entre les deux études.

C'est d'ailleurs, probablement, l'existence d'une telle désensibilisation spontanée qui explique que les bilans que nous avons effectués sont plus fréquemment positifs chez les enfants vus moins de 2 ans après la réaction aux bêtalactamines que chez ceux vus plus tardivement (tableau VII).

Les différences entre les deux études ne peuvent pas non plus provenir des bêtalactamines solubles testées, lorsque l'Allergopen était négatif, puisque, dans l'ensemble, il s'est agi des mêmes (amoxicilline et céfazoline notamment). Elles pourraient donc provenir des critères d'interprétation des TC, mais ceux-ci ne sont pas précisés dans l'étude de Juchet et coll.

D'après la littérature, les tests cutanés (TC) à la PPL seule permettent d'identifier moins de 50 p. cent des malades ayant une allergie immédiate aux bêtalactamines, l'association PPL + MDM permettant d'en identifier 50 à 80 p. cent [55, 58] ; en cas de négativité de ces tests, les TC effectués avec la bêtalactamine en cause permettent d'identifier 14 à 28 p. cent des malades [9, 64]. Enfin, les TPO sont positifs chez 6 à 17 p. cent des malades non identifiés par les TC à la PPL, aux MDM et aux bêtalactamines [9, 19, 39]. Dans l'étude de Juchet [27], le diagnostic d'allergie aux bêtalactamines avait été porté sur les résultats des TC à la PPL seule, aux MDM, et aux bêtalactamines (amoxicilline et céfazoline), chez respectivement 11 p. cent, 26,6 p. cent, et 4,4 p. cent des enfants.

Mis à part l'enfant chez lequel les TC n'avaient pas été effectués, et pour lequel le diagnostic

d'allergie à l'acide clavulanique a été porté sur le résultat des TPO, les TC nous ont permis d'identifier la totalité des enfants allergiques aux bêtalactamines ; les TPO ont en effet été négatifs chez tous les enfants à TC négatifs chez lesquels ils ont été effectués.

En ce qui concerne les 9 enfants chez lesquels la preuve d'une allergie immédiate aux bêtalactamines a ainsi pu être faite, les TC ont été positifs à la PPL dans 2 cas (22,22 %), aux MDM dans 3 cas (33,33 %), et aux bêtalactamines solubles dans 4 cas (44,44 %) ; l'un de ces 4 derniers enfants, dont les TC ont été positifs pour les aminopénicillines et les céphalosporines, avait eu des TC douteux en IDR aux MDM.

Nos résultats montrent clairement que, lorsque les TC sont négatifs pour la PPL et les MDM, il est impératif d'effectuer des TC avec les bêtalactamines solubles.

Classiquement, les TC à la PPL sont essentiellement positifs chez les malades ayant présenté des réactions peu sévères, les TC aux MDM et aux bêtalactamines solubles étant surtout positifs chez les malades ayant présenté des réactions anaphylactiques sévères [33].

Dans notre étude, les seuls enfants qui ont eu des TC positifs à la PPL sont 2 enfants ayant présenté des réactions sévères, avec œdème laryngé ; chez un de ces enfants, les symptômes avaient initialement été bénins, mais s'étaient aggravés à chaque nouveau traitement. Des 3 enfants ayant eu des TC positifs aux MDM, 2 avaient présenté une réaction sévère, et 1 une urticaire sans signes de gravité ; enfin, sur les 4 enfants ayant eu des TC positifs aux bêtalactamines, 2 avaient présenté une réaction sévère, et 2 une urticaire ou un angio-œdème peu sévères.

Bien que le nombre des allergiques ainsi identifiés soit faible, il apparaît que les TC à la PPL n'identifient pas exclusivement les malades dont les manifestations cliniques sont peu préoccupantes, et que les TC aux MDM et aux bêtalactamines permettent d'identifier aussi bien des malades dont les manifestations allergiques sont préoccupantes que ceux dont les symptômes sont plus bénins.

Les RAST ne nous ont été d'aucun secours : en effet, ils n'ont été positifs (faiblement seulement) que chez 4 enfants qui avaient présenté des réactions peu sévères aux aminopénicillines ou à des céphalosporines, et dont le reste du bilan (TC et TPO) a été négatif. Aucun des enfants dont les TC ont été positifs n'a eu de RAST positif.

Les enfants dont les RAST sont positifs ont été testés en moyenne 15 mois après la réaction aux bêtalactamines (extrêmes : 7 et 30 mois). Cette faible proportion de RAST positifs s'explique donc peut-être, au moins en partie, par le fait que les

RAST se négativent chez 50 p. cent des malades dans les 2 ans suivant la réaction allergique [2], probablement du fait que la durée de demi-vie des IgE circulantes est courte.

Quoiqu'il en soit, nos résultats confirment la faible valeur diagnostique des RAST dans l'allergie aux bêtalactamines, telle qu'elle a déjà été établie par divers auteurs : ainsi, par exemple, dans l'étude de Farouz [18], les RAST n'ont été positifs que chez 2 malades sur 18 qui avaient présenté des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie aux bêtalactamines, et, selon Palecek [42], 6 p. cent des sujets ayant des TC et des TPO négatifs ont des RAST positifs. Selon Worrall [68], seuls 10 p. cent des sujets présentant une allergie immédiate bien établie aux bêtalactamines ont des RAST positifs, des RAST positifs étant également détectés chez 10 p. cent des non allergiques ; enfin, Audicana [9] rapporte que les RAST ne sont positifs que chez 3 malades sur 28 ayant des TC positifs (10,7 %).

Sensibilisations à une ou plusieurs classes de β -lactamines

Il existe une réactivité croisée entre les diverses classes de β -lactamines, à l'exception des monobactames (aztreonam), pour lesquels les TC sont toujours négatifs chez les malades qui ont des TC positifs à d'autres bêtalactamines [51, 52] ; de plus, les allergiques aux autres classes de bêtalactamines tolèrent parfaitement l'aztreonam [3, 35], et les rares allergiques à l'aztreonam ont généralement un bilan allergologique négatif aux autres bêtalactamines [14].

Dans une étude récente, ayant porté sur près de 300 malades ayant des TC positifs à une bêtalactamine, Nucera et coll. [40] montrent qu'il existe une réactivité croisée entre diverses pénicillines chez 76,3 p. cent d'entre eux, et entre pénicillines et céphalosporines chez 23,7 p. cent d'entre eux ; Silviu-Dan [55] et Blanca [11] rapportent qu'environ 10 p. cent des malades ayant des TC positifs à la pénicilline présentent une réaction lorsqu'ils reçoivent des pénicillines semi-synthétiques ou des céphalosporines. Selon Sullivan [60], il existerait une réactivité croisée entre la pénicilline et l'ampicilline ou la cefalotine chez respectivement 73 et 51 p. cent des allergiques à la pénicilline ; 4 à 14,6 p. cent des allergiques à l'ampicilline ou l'amoxicilline réagiraient à la cefazoline, la cefalexine ou le cefamandole, et 1 à 3 p. cent d'entre eux réagiraient aux céphalosporines de troisième génération [6, 16, 20]. Enfin, 50 p. cent des malades ayant des TC positifs à la pénicilline auraient également des TC positifs à l'imipenem [54].

De ce fait, il existe une augmentation considérable (x 4 à 8) du risque de réaction allergique aux

céphalosporines chez les malades qui ont des antécédents d'allergie aux pénicillines [6, 43, 63].

Compte tenu de ces données, nous avons testé des bétalactamines d'une autre classe chez les enfants qui avaient des TC positifs pour une classe déterminée de β -lactamines. Nous avons ainsi pu montrer qu'un enfant, qui avait des TC positifs à l'amoxicilline, était également sensibilisé aux céphalosporines (TC positifs au cefotaxime) ; il faut toutefois noter que, chez cet enfant, les TC aux MDM avaient été très légèrement positifs. Nous avons également montré qu'un enfant allergique aux céphalosporines (TC positifs à la cefazoline) tolérait parfaitement les aminopénicillines (TC et TPO négatifs à l'amoxicilline) ; chez deux autres enfants dans le même cas, la notion de tolérance des autres classes de bétalactamines avait été établie sur la base de l'histoire clinique.

L'intérêt des tests effectués avec des bétalactamines des diverses classes n'est donc pas seulement d'identifier les allergiques à ces bétalactamines ; il est aussi d'identifier les bétalactamines susceptibles d'être tolérées par les malades allergiques à une classe donnée de bétalactamines.

Identification des facteurs de risque

Compte tenu du temps et du coût des bilans allergologiques aux bétalactamines, il serait souhaitable de pouvoir déterminer les groupes d'enfants à risque élevé.

Âge et sexe

Dans l'étude de Juchet [27], aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le sexe et l'âge entre les enfants dont les TC ont été positifs et ceux dont les TC ont été négatifs.

Dans notre étude, il existe une importante sur-représentation des garçons chez les enfants dont le bilan a été positif (9 garçons vs. 1 fille) ; de plus, l'âge moyen des enfants dont le bilan est positif est de 2 ans plus élevé que celui de l'ensemble des enfants étudiés (4 ans, 7 mois et demi).

Schématiquement, il semble donc que ce soient les garçons d'âge moyen (de l'ordre de 6 ans et demi) qui sont les plus à risque. Néanmoins, le nombre des enfants ayant un bilan positif est trop faible pour que l'on puisse tirer des conclusions définitives ; en outre, deux des enfants dont le bilan a été positif étaient particulièrement jeunes (4 mois pour l'un, et 4 mois et demi pour l'autre).

Terrain atopique

La plupart des auteurs rapportent que, notamment chez l'adulte, l'existence d'un terrain atopique n'est pas un facteur de risque pour l'allergie aux

bétalactamines [1, 21, 56] ; cette notion a été récemment confirmée chez l'enfant par Juchet [27].

Toutefois, les résultats de notre étude (tableaux VIII et IX) permettent fortement de suggérer que l'existence d'antécédents personnels d'atopie représente un facteur de risque d'allergie aux bétalactamines, notamment en ce qui concerne les réactions sévères. Ils confirmeraient donc ainsi les résultats d'études plus anciennes [25, 30, 50].

Nature, sévérité et chronologie des symptômes

Mis à part le cas des réactions immédiates et accélérées sévères, à type de choc, d'œdème de Quincke ou d'asthme, pour lesquelles la majorité des auteurs s'accordent sur le fait que la plupart d'entre elles sont d'authentiques réactions allergiques, il apparaît que le caractère plus ou moins évocateur et la chronologie des autres réactions aux bétalactamines ne sont pas de bons critères [20, 24, 42, 57].

Cette notion a été contestée par Preston [46], qui rapporte que 87,5 p. cent des malades considérés comme allergiques, compte tenu de la nature et de la chronologie des réactions qu'ils avaient présentées, récidivent lors d'un traitement ultérieur, et peuvent donc être considérés comme allergiques aux bétalactamines. Toutefois, on peut reprocher à cette étude le fait que le diagnostic d'allergie a été porté exclusivement sur la symptomatologie clinique, et pas sur des TC et/ou des tests de provocation standardisés ; il est clair, que bon nombre de ces symptômes récidivants sont liés, non pas aux bétalactamines elles-mêmes, mais à des additifs ou à une infection, virale notamment [27, 65].

Les résultats de notre étude (tableaux IV et V) montrent que le bilan allergologique a été positif chez 5 des 6 enfants ayant présenté des réactions sévères, mais seulement chez 15, 15 p. cent des cas d'urticaire ou/et angio-œdème, et qu'il a été négatif chez tous les enfants ayant présenté des manifestations atypiques ; ils montrent également que le risque allergique est significativement plus important lorsque les manifestations cliniques présentent un caractère immédiat que lorsqu'elles ont été accélérées ou retardées (risque x 3). Il apparaît donc que plus les manifestations sont typiques, sévères et immédiates, plus le diagnostic d'allergie aux bétalactamines est probable.

Antécédents de réactions à d'autres médicaments ou substances biologiques

En pratique pédiatrique et allergologique quotidienne, il n'est pas rare de voir des malades qui rapportent des symptômes évocateurs de réactions allergiques à un nombre plus ou moins important de médicaments.

Il est probable qu'un certain nombre de ces malades présentent des réactions d'intolérance à des additifs (conservateurs et colorants notamment), et non au médicament lui-même [27, 65] ; de fausses allergies alimentaires, par consommation fortuite d'aliments histaminolibérateurs, ont également été rapportées [27]. Il est aussi probable que bon nombre de ces réactions sont dues à des infections à répétition (virales notamment) ayant motivé la prescription d'anti-infectieux, comme en témoigne la fréquence élevée des réactions cutanées ou cutanéomuqueuses observées au cours de traitements anti-infectieux divers chez les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [13].

Néanmoins, des réactions récidivantes à un ou plusieurs autre(s) médicament(s) anti-infectieux sont rapportées chez environ 20 p. cent des allergiques à la pénicilline [28, 61].

Deux hypothèses viennent donc à l'esprit pour expliquer cette multisensibilité (MAS : multiple antibiotic syndrome) :

- soit les enfants qui présentent des réactions à de multiples médicaments sont des enfants qui se sensibilisent plus aisément que les autres, et qui présentent donc un risque plus élevé de développer une allergie aux bétalactamines. Dans ce cas, on devrait s'attendre à une proportion plus élevée de réactions à de multiples médicaments chez les allergiques aux bétalactamines que chez les non allergiques ;

- soit les réactions multiples qui sont observées sont liées, non pas aux médicaments eux-mêmes, mais aux facteurs étiologiques ayant motivé la prescription de ces médicaments, ou bien à des facteurs intercurrents fortuits ; dans ce cas, aucune différence significative ne devrait être trouvée entre allergiques et non allergiques aux bétalactamines.

Nos résultats permettent fortement de suggérer que les réactions à de multiples médicaments ou substances biologiques ne représentent pas un facteur de risque particulier d'allergie aux bétalactamines : en effet, la proportion des enfants présentant de telles réactions est globalement à peu près identique chez les enfants dont le bilan allergologique aux bétalactamines est positif et chez ceux dont le bilan est négatif ; de plus, elle est particulièrement élevée chez les enfants qui présentent des réactions atypiques et dont les bilans aux bétalactamines sont négatifs (tableau VI).

Le problème des malades à bilan négatif

Un certain nombre de malades (13 sur 47, soit près de 30 % dans notre étude) présentent des réactions récidivantes aux bétalactamines, malgré des TC à lecture immédiate et des TPO négatifs.

Diverses causes, susceptibles d'être responsables de ces récidives, viennent d'être évoquées (intolérances à des additifs, infections, pseudo-allergies alimentaires, etc.) ; en ce qui nous concerne, nous n'avons pu mettre en évidence aucune intolérance aux additifs, les TPO, qui ont toujours été négatifs chez les enfants ayant des TC négatifs, ayant été le plus souvent effectués avec le médicament sous la forme qui avait été jugée responsable des symptômes.

En ce qui concerne les infections, il se pourrait que les symptômes résultent d'une réaction antivirale exacerbée par les bétalactamines, compte tenu du fait que la pénicilline exerce des effets activateurs polyclonaux sur les lymphocytes T [44], et des effets inhibiteurs sur les lymphocytes T supprimeurs *in vitro* [49].

Il est également possible qu'un certain nombre des manifestations rapportées, même lorsqu'elles sont évocatrices d'une réaction allergique du type immédiat, relèvent d'un autre mécanisme d'HS (semi-retardé, retardé), qui ne peut pas être mis en évidence par les TC à lecture immédiate, non plus que par les TPO effectués sur une journée. À l'appui de cette hypothèse, on peut citer les résultats de plusieurs études récentes : deux d'entre elles [46, 66] rapportent des cas isolés de malades ayant présenté un RMP de survenue accélérée, et dont les TC étaient négatifs en lecture immédiate et positifs en lecture retardée ; la troisième relate le cas d'un malade ayant présenté un angio-œdème de survenue retardée à l'association amoxicilline + acide clavulanique, chez qui les TC à lecture immédiate étaient négatifs, et le test de transformation lymphoblastique (TTL) négatif à l'amoxicilline seule, mais positif à l'association amoxicilline + acide clavulanique [26]. La quatrième a été effectuée chez 15 malades rapportant des manifestations cutanées retardées diverses (RMP, urticaires ou/et angio-œdèmes, érythèmes polymorphes) lors de la prise de bétalactamines ; chez la plupart de ces malades, les TC n'ont été positifs qu'en lecture semi-retardée ou retardée [4]. Enfin, les résultats d'une étude *in vitro* récente montrent que les clones de lymphocytes T spécifiques de la pénicilline qui sont isolés chez des malades ayant présenté des manifestations cutanées de type retardé sont du type CD8, et s'associent à l'antigène par leurs antigènes d'histocompatibilité de classe I [16].

Néanmoins, dans notre étude, aucun des enfants testés n'a semble-t-il, présenté de réaction semi-tardive ou tardive aux IDR, ce qui permet de suggérer que leurs réactions ne relèvent pas d'une HS semi-retardée ou retardée aux bétalactamines ; ce résultat corrobore celui de Prieto [47], selon qui les réactions pour lesquelles les TC positifs en lecture retardée sont exceptionnelles (0,58 %).

CONCLUSION

Nos résultats montrent qu'un peu plus de 20 p. cent des enfants qui nous ont été adressés pour suspicion d'allergie aux bêta-lactamines ont un bilan d'allergie immédiate positif à ces médicaments.

La valeur diagnostique des TC effectués avec la PPL, les MDM et les bêta-lactamines solubles nous semble bonne, puisqu'aucun des enfants ayant des TC négatifs n'a eu de TPO positif. Nos résultats confirment également l'importance des TC aux bêta-lactamines solubles, qui nous ont permis d'identifier près de la moitié des allergiques ; ces tests permettent également d'identifier les classes de bêta-lactamines susceptibles d'être tolérées par les enfants allergiques à une ou plusieurs autre(s) classe(s) de bêta-lactamines. Par contre, les RAST ne présentent aucun intérêt.

Il nous a aussi été possible de déterminer certains facteurs de risque : l'existence d'un terrain

atopique personnel, le caractère immédiat des réactions, et, surtout, des antécédents de réaction sévère, représentent des facteurs indéniables de risque d'allergie aux bêta-lactamines. Par contre, l'existence de réactions à d'autres médicaments ne nous semble pas pouvoir être considérée comme un facteur de risque particulier.

Chez les enfants dont les TC ont été positifs, une éviction durable des bêta-lactamines a été préconisée : il est en effet bien établi que les TC présentent une très bonne valeur prédictive, le risque de récurrence étant très élevé lorsque les TC sont positifs, en particulier en cas de réaction sévère, et très faible lorsqu'ils sont négatifs [11, 34, 57]. Une éviction à vie pourrait même être discutée, puisqu'une étude récente rapporte plusieurs cas de réactions survenues, après un délai de plusieurs années, chez des allergiques aux bêta-lactamines dont les TC s'étaient négativés, mais qui s'étaient resensibilisés de façon occulte [37].

RÉFÉRENCES

- Adkinson N.F. – Risk factors for drug allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 567-572.
- Adkinson N.F., Mardiney M., Wheeler B. – Natural history of IgE-dependent drug sensitivities. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 75-79.
- Adkinson N.K. – Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am. J. Med.*, 1990, 88 (S 3c), 12 S.
- 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, 440-448.
- Alhava E. – Reported adverse drug reactions and consumption of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol. Toxicol.*, 1994, 75, S 37-S 43.
- Anderson J.A. – Cross-reactivity to cephalosporins in patients allergic to penicillin. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1986, 5, 557-561.
- Anderson J.A., Adkinson N.F. – Allergic reactions to drugs and biologic agents. *J. Am. Med. Assn.*, 1987, 258, 2891-2899.
- Anderson J.A. – Allergic reactions to drugs and biological agents. *J. Am. Med. Assn.*, 1992, 268, 2845-2857.
- Audicana M., Bernaola G., Urrutia I. et coll. – Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporins. *Allergy*, 1994, 49, 108-113.
- Blaiss M.S., De Shazo R.D. – Drug allergy. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1988, 35, 1131-1147.
- Blanca M., Fernandez J., Miranda A. et coll. – Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 381-385.
- Boguniewicz M., Leung D.Y.M. – Management of the patient with allergic reactions to antibiotics. *Pediatr. Pulmonol.*, 1992, 12, 113-122.
- Carr A., Cooper D.A., Penny R. – Allergic manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J. Clin. Immunol.*, 1991, 11, 55-64.
- De la Fuente-Prieto R., Armentia-Medina A., Sanchez-Palla P. et coll. – Urticaria caused by sensitization to aztreonam. *Allergy*, 1993, 48, 634-636.
- De Weck A.L. – Drug allergy, immunotherapy, immune complexes and anaphylaxis. *Curr. Opin. Immunol.*, 1990, 2, 548-557.
- De Weck A.L. – Données récentes sur l'allergie aux bêta-lactamines. In : CR. JPA 1995, pp. 145-161.
- Erffmeyer J.E. – Reactions to antibiotics. *Immunol. Allergy Clin. N. Amer.*, 1992, 12, 633-648.
- Farouz J.C., Sassoust M., Bordas J., Leblanc R.M. – Biologie appliquée au diagnostic d'une éventuelle allergie aux pénicillines en médecine de ville. Commun. SFAIC. In : CR. JPA 1995, 1 vol., 301 p., pp. 6 (C 10).
- Gonzales J., Guerra F., Moreno C. et coll. – Assessment of a self-designed protocol on patients with adverse reactions to betalactam antibiotics. *Allergol. Immunopathol.*, 1992, 20, 184-189.
- Grammer L.C. – Drug challenge and desensitization protocols. In: Proc. of the Interest Section Symposia, AAACI 1995 Intern. Conf., 1 vol., pp. 75-98.
- Green G.R., Rosenblum A. – Report of the penicillin study group. *Am. Acad. Allergy. J. Allergy Clin. Immunol.*, 1971, 48, 331-339.
- Haddi E., Charpin D., Tafforeau T. et coll. – Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*, 1990, 45, 1-4.
- Hebert A.A., Sigman E.S., Levy M. – Serum sickness-like reactions from cephalorin in children. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 25, 805-808.
- Hunter D.A., Hunter W.J. – Penicillin allergies. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, 51, 1963-1964.
- Idsoe O., Guthe T., Willcox R.R., De Weck A. – Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull. WHO*, 1968, 38, 159-188.
- Jaques D., Claeys M., Bonzon M. et coll. – Delayed hypersensitivity related to clavulanic acid: usefulness of lymphocyte transformation tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 284 (Abst. 576).
- Juchet A., Rancé F., Brémont F., Dutau G. – Exploration de l'allergie aux bêta-lactamines chez 45 enfants. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34, 369-375.
- Kamada M., Twarog F.J., Leung D.Y.M. – A comparison of multiple versus single antibiotic sensitivity in pediatric patients.
- Kearns G.L., Wheeler J.G., Childress S.H., Letzig L.G. – Serum sickness-like reactions to cephalorin: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *Pediatr. Pharmacol. Therap.*, 1994, 125, 805-811.
- Kern R.A., Winberley N.A. – Penicillin reactions: their nature, growing importance, recognition, management and prevention. *Am. J. Med. Sci.*, 1953, 226, 357-362.

31. Levine B.B. – Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 1115-1125.
32. Levine B.B., Zolov D.M. – Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J. Allergy*, 1969, 43, 231-244.
33. Leynadier F., Abuaf N. – Accidents médicamenteux d'origine immunologique. *Rev. Prat. Paris*, 1992, 42, 1549-1556.
34. Lin R.Y. – A perspective on penicillin allergy. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 930-937.
35. Loria R.C., Finnerty N., Wedner J. – Successful use of aztreonam in a patient who failed oral penicillin desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 735-737.
36. Markowitz M., Kaplan E. – Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*, 1991, 337, 1308-1310.
37. Miranda A., Blanca M., Garcia J. et coll. – Anaphylaxis after inadvertent contact with penicillin derivatives. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 285 (Abst. 579).
38. Norby S.R. – Problems in evaluation in adverse reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.*, 1986, 8, S 358.
39. Novalbos A., Quitano D., Hernandez G. et coll. – Determination of specific IgE to amoxicillin by CAP-FEIA in diagnosing amoxicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 284 (Abst. 574).
40. Nucera E., Schinco D., Schiavino D. et coll. – Allergic and pseudo-allergic cross-reactivity to beta-lactam antibiotics. *Allergy Clin. Immunol. News: EAACI's Annual Meeting Reports*, 1994, S 2, Abst. 634.
41. Odeback P., Belin L., Lindholm N.B. – A practical diagnostic procedure in patients with suspected penicillin allergy. *Allergy Clin. Immunol. News: EAACI's Annual Meeting Reports*, 1994, S 2, Abst. 584.
42. Palecek I., Kjjajic-Turkalj M., Tudoric N. et coll. – Reliability of a history of penicillin allergy. *Allergy Clin. Immunol. News: EAACI's Annual Meeting Reports*, 1994, S2, Abst. 583.
43. Petz D.L. – Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins (a review). *J. Infect. Dis.*, 1978, 137, S 74-S 79.
44. Pichler W.J., Brander C., Hellweg-Mauri D. – T cell reactivity to drugs. *Allergy Clin. Immunol. News: EAACI's 94 Annual Meeting Reports*, 1994, S 2, Abst. 581.
45. Poidevin D. – Les manifestations cutanées de l'allergie aux bétalactamines chez l'enfant. Mémoire pour la Capacité d'Allergologie (Université René-Descartes, Paris, 1994), 1 vol., 40 p.
46. Preston S.L., Briceland L.L., Lesar T.S. – Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, 51, 79-84.
47. Prieto A., Herrero T., Aranzabal A. et coll. – Systemic cell-mediated hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: cross-reactivity study by skin tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 286 (Abst. 581).
48. Romano A., Di Fonzo M., Papa G. et coll. – Persistence of positivity in immediate and delayed hypersensitivity to beta-lactams. *Allergy Clin. Immunol. News: EAACI's Annual Meeting Reports*, 1994, S 2, Abst. 582.
49. Rouveix B., Groult F., Levacher M. – Beta-lactam antibiotics and human lymphocyte functions: the *in vitro* effect on blastogenesis, lymphokine production and suppressor cell functions. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1987, 9, 567-575.
50. Rytel M.N., Kliao F.M., Arlander T.R., Miller L.F. – Detection of penicillin hypersensitivity with penicilloyl-polylysine. *J. Am. Med. Assn.*, 1963, 186, 894-898.
51. Saxon A., Hassner A., Swabb E.A. et coll. – Lack of cross reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 16-22.
52. Saxon A., Swabb E.A., Adkinson N.F. – Investigations into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *Am. J. Med.*, 1985, 78, 19-26.
53. Saxon A., Gilden N., Beall N. et coll. – Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 204-215.
54. Saxon A., Adelman D.C., Patel A. et coll. – Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 213-227.
55. Silviu-Dan F., McPhillips S., Warrington R.J. – The frequency of skin test reactions to side chain penicillin determinants. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 694-701.
56. Sogn D.D. – Penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 589-593.
57. Sogn D.D., Evans R., Shepherd G.M. et coll. – 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, 1025-1032.
58. Solley G.O., Gleich G.J., Van Dellen R.G. – Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin test reagents. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 238-244.
59. Sorbette F., Conte S., Montastruc J.L. – Place des effets secondaires de nature immuno-allergique dans l'activité d'un centre régional de pharmacovigilance. *Thérapie*, 1992, 47, 445-446.
60. Sullivan T.J., Wedner H.J., Shatz G.S. et coll. – Skin testing to detect penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68, 171-180.
61. Sullivan T.J., Ong R.C., Gilliam L.K. – Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 270 (Abst. 393).
62. Swanbeck G., Dahlberg E. – Cutaneous drug reactions: an attempt to quantitative estimation. *Arch. Dermatol. Res.*, 1992, 284, 215-218.
63. Thoburn R., Johnson J.E., Cluff L.E. – Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. IV - The relationship of cephalotin and penicillin allergy. *J. Am. Med. Assn.*, 1966, 198, 345-348.
64. Vega J.M., Blanca M., Garcia J.J. et coll. – Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy*, 1994, 49, 317-322.
65. Venuti A., Romano A., Pocobelli D. et coll. – Allergia agli antibiotici betalattamici in età pediatrica. Problemi diagnostici (Allergy to beta-lactam antibiotics in childhood. Diagnostic problems). *Ped. Med. Chir.*, 1992, 14, 565-569.
66. Vervloet D., Pradal M. – *L'allergie médicamenteuse*. Pharmacia Éd., 1 vol., 279 p., pp. 76-80.
67. Warrington R.J., Silviu-Dan F., Magro C. – Accelerated cell-mediated immune reactions in penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 626-628.
68. Worrall G.J., Hull C., Briffet E. – Radioallergosorbent testing for penicillin allergy in family practice. *Can. Med. Assn. J.*, 1994, 150, 37-41.

