



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Allergies aux bêtalactamines

Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics

E. Amsler^{a,*}, A. Soria^{a,b}

^a Service de dermatologie et allergologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^b Inserm U1135, immunology and infectious diseases center–Paris (Cimi-Paris), Sorbonne université, UPMC université Paris 06, 75013 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Allergie
Bêtalactamines
Hypersensibilité immédiate
Hypersensibilité retardée
Tests cutanés

Keywords:
Allergy
Beta-lactam antibiotics
Immediate hypersensitivity
Delayed hypersensitivity
Skin tests

RÉSUMÉ

L'allergie aux bêtalactamines est une situation fréquente car environ 10 % des malades se disent allergiques à la pénicilline. Cependant ce diagnostic est largement porté par excès. Derrière cette notion d'allergie on distingue les hypersensibilités immédiates pouvant conduire au choc anaphylactique et les hypersensibilités retardées, du plus fréquent exanthème maculo-papuleux aux toxidermies bulleuses sévères ou DRESS pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La réalisation d'un bilan allergologique comportant des tests cutanés orientés selon le tableau clinique, complétés de tests de provocation orale en l'absence de contre-indication, va permettre de confirmer ou infirmer ce diagnostic et d'identifier en cas d'allergie confirmée, les alternatives sûres au sein des bêtalactamines.

© 2017 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Allergy to beta-lactam antibiotics is a common condition and about 10% of patients report being allergic to penicillin. However, this diagnosis is largely overestimated. Two types of allergy should be distinguished and include immediate hypersensitivity that can lead to anaphylactic shock and delayed hypersensitivity, ranging from the most common maculopapular exanthema to severe bullous toxidermia or life-threatening DRESS. Allergy challenge with oriented skin tests according to the clinical features, supplemented with oral challenge in the absence of contraindication, will confirm or invalidate the diagnosis of beta-lactam allergy and will help to identify if necessary safe alternatives to beta-lactams.

© 2017 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Alors que la prévalence exacte de l'allergie aux bêtalactamines n'est pas connue, environ 10 % de la population se dit allergique à la pénicilline [1]. Cependant 90 % de ceux qui se déclarent allergiques ne le sont pas réellement [1]. Être étiqueté à tort allergique expose à un surcoût de santé et à l'utilisation d'antibiotiques moins efficaces ou associés à un risque plus élevé de développer des résistances ou des effets secondaires, mais à l'inverse, méconnaître une allergie vraie expose au risque de réaction potentiellement sévère. Le bilan allergologique peut tout à la fois permettre de confirmer ou non le

diagnostic d'allergie et d'identifier en cas d'allergie les alternatives thérapeutiques tolérées.

2. Classification et structure des bêtalactamines

Les bêtalactamines sont classées en 4 grandes catégories, les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames [2]. Ce sont des molécules de faible poids moléculaire qui nécessitent de se conjuguer à une protéine porteuse pour induire une réaction immunologique [3,4].

Toutes les bêtalactamines possèdent un noyau bêtalactame associé à un cycle thiazolidine pour les pénicillines et à un cycle dihydrothiazine pour les céphalosporines, ainsi qu'une chaîne latérale R1 attachée au noyau bêtalactame. Les céphalosporines ont aussi une 2^e chaîne latérale R2 fixée sur le cycle dihydrothiazine.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : emmanuelle.amsler@aphp.fr (E. Amsler).

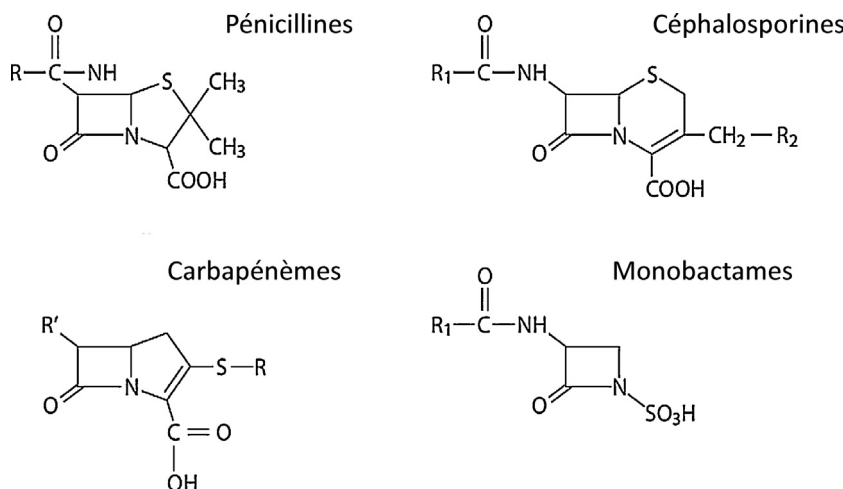


Fig. 1. Classification des bêta-lactamines [2].

Les carbapénèmes sont des bêta-lactamines de synthèse qui diffèrent des pénicillines par le remplacement de l'atome sulfuré du cycle thiazolidine par un atome de carbone. Les monobactames sont uniques car le cycle bêta-lactame n'est pas rattaché à un autre cycle [5] (Fig. 1).

Les réactions allergiques peuvent concerner le cycle bêta-lactame, les autres cycles ou les chaînes latérales mais aussi des métabolites de transformation des bêta-lactamines. La fraction allergénique de la molécule déterminera le profil de réactivité croisée. Il existe des similitudes de chaînes latérales entre pénicillines et céphalosporines [5–8].

3. Terrain favorisant l'allergie aux bêta-lactamines

La notion d'allergie à la pénicilline étant souvent déclarative et non authentifiée, la majorité des patients se déclarant allergiques à la pénicilline ne le sont pas réellement. Dans ce contexte, il est difficile de prendre en compte la notion d'antécédents familiaux d'allergie à la pénicilline et il n'existe pas d'étude de bonne qualité mettant en évidence un lien statistique [9]. L'association entre terrain atopique (dont la définition n'est pas univoque dans les études) et l'allergie immédiate aux bêta-lactamines reste débattue avec des résultats d'études contradictoires [1,10,11].

4. Tableaux cliniques

Il existe 4 types de réactions d'hypersensibilités selon Gell et Coombs (Tableau 1) [3]. Seuls les types I et IV, accessibles aux tests allergologiques cutanés seront abordés dans cet article.

4.1. Le type I

Il est majoritairement médié par les IgE. L'apparition des symptômes survient dans les minutes à l'heure qui suit la prise médicamenteuse, le délai est d'autant plus court que l'administration est parentérale. Les manifestations sont variées et peuvent être associées. On retrouve une urticaire superficielle avec ou sans angioedème, un bronchospasme, des troubles digestifs, une hypotension avec à l'extrême un choc anaphylactique. L'incidence de l'anaphylaxie après administration de pénicillines est évaluée entre 0,015–0,004 %, avec un taux de mortalité de 0,02–0,0015 % [12]. La survenue d'une urticaire aiguë est un phénomène fréquent qui concerne une personne sur 5 au moins une fois au cours de sa vie [13]. Contrairement aux idées reçues l'urticaire aiguë n'est pas obligatoirement synonyme d'allergie, la première cause étant les

Tableau 1
Classification des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse selon [3].

Type	Type de réponse immunitaire	Physiopathologie	Signes cliniques
I	IgE	Dégranulation des mastocytes, des basophiles	Choc anaphylactique, angioedème, urticaire, bronchospasme, Cytopénie
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendant des IgG et du complément	
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique, urticaire, vasculite
IVa	Th1 (IFN-γ)	Inflammation monocytaire	Eczéma
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation à éosinophile	Exanthème maculo-papuleux, DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, Fas ligand)	Mort kératinocytaire médiée par les CD4 ou CD8	Exanthème maculo-papuleux, syndrome de Stevens-Johnson, exanthème pustuleux
IVd	Cellules T (IL-8/CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique pustuleuse généralisée

infections virales [13]. En cas d'urticaire aiguë allergique, il existe, en général, d'autres signes cliniques d'anaphylaxie. Si toutes les bêta-lactamines peuvent induire des réactions d'hypersensibilité immédiate, les pénicillines dont l'amoxicilline et dans une moindre mesure les céphalosporines sont le plus souvent concernées [14].

4.2. Les types IV

Les mécanismes ne sont pas totalement élucidés mais ces réactions mettent en jeu des lymphocytes T spécifiques du médicament et sont classées en 4 types IVa, IVb, IVc et IVd [3,15,16] (Tableau 1). Ces réactions vont se produire par définition plus d'une heure après la prise médicamenteuse, avec des délais d'apparition variables selon les tableaux cliniques. Tous les types de toxidermies sont possibles du plus simple et plus fréquent exanthème maculo-papuleux aux toxidermies sévères comme la nécrolyse épidermique toxique ou le *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) [17–20]. Parmi toutes les réactions d'hypersensibilités retardées,



Fig. 2. Érythème pigmenté fixe.

seules 2 % sont sévères [21]. L'amoxicilline est la molécule la plus souvent responsable suivie par les céphalosporines mais toutes les molécules de la famille des bêta-lactamines peuvent être concernées [17].

4.2.1. Exanthèmes maculo-papuleux

L'exanthème maculo-papuleux est la forme de toxidermie la plus fréquente, le plus souvent bénigne, survenant le plus souvent 5 à 14 jours après l'introduction du médicament [21].

4.2.2. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Il s'agit d'une forme rare de toxidermie. Le tableau associe un exanthème qui va se couvrir de pustules aseptiques non folliculaires, survenant en général en 1 à 2 jours mais parfois ce délai est plus long. L'évolution se fait vers une desquamation et la guérison en 2 semaines environ vers une desquamation et la guérison en 2 semaines environ. Une fièvre et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sont souvent associées. Dans une série de 28 PEAG, l'amoxicilline était le 2^e médicament inducteur derrière la clindamycine [22]. Une série thaïlandaise classe quant à elle les bêta-lactamines en premier médicament inducteur de PEAG [23].

4.2.3. L'érythème pigmenté fixe (EPF)

Il se caractérise par la survenue de lésions maculeuses, érythémateuses, parfois bulleuses, bien limitées pouvant atteindre les muqueuses, quelques heures à quelques jours après l'introduction du médicament et ayant la particularité de se reproduire au même endroit en cas de reprise de la molécule responsable (Fig. 2). Contrairement à ce que laisse entendre son appellation, environ la moitié des EPF ne laisseront pas de pigmentation séquellaire. Les pénicillines font partie des médicaments inducteurs mais derrière les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol dans les séries européennes [24,25]. Quelques cas cliniques d'EPF rapportés à des bêta-lactamines ont été publiés [26,27].

4.2.4. Toxidermies bulleuses : nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) sont des toxidermies rares, sévères, dues à une nécrose de l'épiderme, survenant en général 4 à 28 jours après l'introduction du traitement. La nécrose d'autres épithéliums (bronchique, digestif, etc.) peut coexister et domine le pronostic. Le SJS est caractérisé par un décollement épidermique de moins de 10 % de la surface cutanée tandis que la NET dépasse les 30 %, l'atteinte muqueuse est fréquente. Soixante-dix à 80 % des cas sont dus à un médicament, les bêta-lactamines n'étant pas parmi les médicaments les plus fréquemment inducteurs [28].



Fig. 3. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).



Fig. 4. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (œdème du visage).

4.2.5. DRESS

Cette entité peut associer un exanthème souvent maculo-papuleux étendu mais qui peut être frustre souvent associé à une fièvre et une poly-adénopathie. L'œdème du visage est évocateur du diagnostic quand il est présent (Fig. 3 et 4). Le délai d'apparition



Fig. 5. Symetrical drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE).

peut être long entre 2 et 6 semaines. S'y associent des atteintes biologiques variables : une hyperéosinophilie sanguine, un syndrome mononucléotique avec de grands lymphocytes bleutés activés, ou encore une lymphopénie. L'atteinte viscérale est variable mais, le foie, le rein, le poumon peuvent être atteints. Un score diagnostique a été établi par un groupe européen RegiSCAR, ces critères diagnostiques définissent le DRESS par la présence d'au moins 3 des critères parmi les suivants : une éruption cutanée aiguë, une fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$, des adénopathies dans au moins 2 sites, une atteinte d'au moins un organe interne, des anomalies de la numération (lymphocytose ou lymphopénie, hyperéosinophilie, thrombopénie) [29]. Quelques cas de DRESS rapportés aux bêta-lactamines ont été publiés [30]. Une équipe espagnole a rapporté 8 cas de DRESS à la pipéracilline [31].

4.2.6. Symetrical drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)

Ce tableau, anciennement dénommé syndrome Babouin, est une hypersensibilité retardée bénigne caractéristique par sa topographie fessière (pli inter fessier et plis inguinaux) et au niveau des grands plis de flexion (Fig. 5). Il peut se développer en quelques heures à quelques jours. Le diagnostic est essentiellement clinique. Les antibiotiques dont les bêta-lactamines et particulièrement l'amoxicilline font partie des médicaments les plus souvent inducteurs [32,33].

5. Exploration allergologique des hypersensibilités médicamenteuses

Comme toujours en allergologie, la première étape repose sur l'interrogatoire qui va permettre de typer la réaction, son mécanisme éventuel ainsi que sa gravité et permettra d'orienter les tests à réaliser. Le délai d'apparition de la réaction par rapport à la prise médicamenteuse permet de classer les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses en 2 catégories. Les réactions d'hypersensibilité immédiate possiblement IgE médiées (type I dans la classification de Gell et Coombs), apparaissant moins d'une heure après la prise médicamenteuse et les réactions d'hypersensibilité retardée pouvant être médiée par des lymphocytes T (type IV dans la classification de Gell et Coombs), apparaissant plus d'une heure après le début du traitement antibiotique [3,34] (Tableau 1). L'exploration allergologique comporte la réalisation de tests cutanés complétés éventuellement par des tests biologiques et surtout par un test de provocation médicamenteuse, qui reste encore actuellement la référence pour exclure formellement une allergie médicamenteuse, quand il n'est pas contre-indiqué [35].



Fig. 6. Prick test amoxicilline positif.

5.1. Les tests cutanés

Ils reproduisent sur la peau de façon localisée les manifestations cutanées des hypersensibilités. Ils ne peuvent donc explorer que les hypersensibilités ayant des manifestations cutanées c'est-à-dire principalement les hypersensibilités de type I et de type IV.

5.1.1. Les tests cutanés dans l'hypersensibilité de type I

Les hypersensibilités médicamenteuses immédiates s'explorent par les prick tests (PT) et les tests intradermiques (tests ID) à lecture immédiate.

5.1.1.1. Technique des PT et des tests ID. Les PT sont réalisés le plus souvent sur la face antérieure des avant-bras. Toutes les formes commercialisées du médicament peuvent être utilisées. Le PT est réalisé en introduisant une lancette à PT à travers une goutte ou un peu de poudre diluée dans du sérum physiologique du médicament déposé sur la peau. Les résultats sont lus à 20 minutes en mesurant le diamètre de la papule et celui de l'érythème et comparés à ceux des témoins positif (chlorhydrate d'histamine) et négatif (sérum physiologique) (Fig. 6).

La technique des tests ID va faire l'objet de recommandations prochainement publiées et présentées en communication orale du 37^e cours du GERDA [36]. Seules les solutions injectables des médicaments peuvent être utilisées pour réaliser les tests ID. On utilise une seringue à tuberculine avec une aiguille intradermique, le volume injecté est de 0,02 mL induisant ainsi une papule d'injection « en peau d'orange » dont le diamètre sera mesuré et comparé à celui de la papule à 20 minutes (Fig. 7). Les solutions médicamenteuses sont en général testées diluées, il existe des publications et pour certaines pénicillines des recommandations définissant pour un grand nombre de molécules les concentrations non irritantes pour la réalisation des tests ID.

En pratique on réalise tout d'abord le PT, éventuellement dilué préalablement. En cas de négativité les tests ID sont ensuite réalisés à des concentrations croissantes. Le nombre d'étapes et les dilutions seront conditionnés par la gravité de la réaction explorée. La bêta-lactamine suspectée est testée systématiquement ; si celle-ci n'est pas connue, il est classique de tester l'amoxicilline qui est le marqueur de l'allergie aux pénicillines [3,15]. Jusqu'à il y a quelques années des mélanges de déterminants majeurs et mineurs (PPL et MDM) permettaient d'explorer les allergies aux pénicillines, ils ne sont plus disponibles actuellement en France [36] et ont une spécificité et sensibilité inférieures aux pénicillines testées sous formes injectables.



Fig. 7. Test intradermique positif à l'amoxicilline.

5.1.1.2. Précautions et recommandations des tests pour l'exploration des hypersensibilités immédiates. Il est obligatoire d'arrêter les antihistaminiques dans les 5 à 7 jours précédant les tests allergologiques, car ils peuvent fausser les tests. L'arrêt des bêtabloquants, avant la réalisation des tests pour explorer une hypersensibilité immédiate, reste discuté [35,37].

Les tests cutanés sont réalisés en milieu hospitalier spécialisé avec tout le matériel de réanimation disponible car ils peuvent, à eux seuls, induire une réaction systémique pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Dans une étude portant sur l'exploration de plus de 1000 enfants, des réactions légères à modérées étaient rapportées chez 0,6 % des patients testés et 2,6 % de ceux qui étaient diagnostiqués allergiques [11]. Une étude rétrospective monocentrique sur 8 ans retrouvait 1,3 % de réactions systémiques chez les patients testés aux bêtalactamines, taux qui montait à 8,8 % lorsque les tests étaient positifs [38]. L'exploration d'une réaction anaphylactique constitue un facteur de risque de survenue de réaction systémique lors des tests [38]. Le respect de protocoles adaptés à la gravité du tableau et l'habitude des équipes dans l'exploration de ce type d'hypersensibilité rend en général ces accidents rares.

Les tests cutanés doivent être réalisés à distance de la réaction allergique, pour éviter un risque de faux négatifs. Les délais proposés dans la littérature sont variables mais les recommandations récentes sont de 4 semaines après la réaction aiguë et au mieux dans l'année qui suit du fait du risque de diminution de la réactivité cutanée par perte de la mémoire immunitaire [35].

5.1.1.3. Sensibilité/spécificité des tests dans les hypersensibilités immédiates aux bêtalactamines. Les tests cutanés avec les bêtalactamines, et en particulier les pénicillines, ont fait l'objet de nombreuses publications. La sensibilité pour les réactions d'hypersensibilités immédiates aux pénicillines est de l'ordre de 70 % et leur spécificité de 97 % à 99 % [36,37,39]. La valeur prédictive négative (VPN) des tests aux pénicillines est évaluée entre 97 et 99 % [5]. La sensibilité des tests aux céphalosporines varie entre 30,7 % et 72 % [3,5,6], leur valeur prédictive positive (VPP) ainsi que leur VPN ne sont pas connues [5,6].

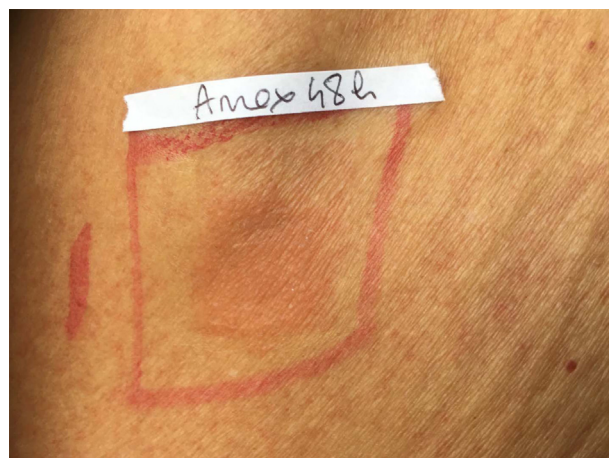


Fig. 8. Patch test positif à l'amoxicilline à 48 heures.



Fig. 9. Test intradermique positif en lecture retardée, prise en compte de l'érythème et de l'induration.

5.1.2. Les tests cutanés dans l'exploration des hypersensibilités de type IV

L'exploration des hypersensibilités retardées est réalisée avec des patch tests et en cas de négativité, des PT et des tests ID avec des lectures tardives sont réalisés.

5.1.2.1. Technique des patchs tests. Il existe des préparations commercialisées pour de nombreuses bêtalactamines, elles ont l'avantage d'être stables et avec des concentrations validées. Sinon toutes les formes commerciales des molécules peuvent être utilisées. La molécule est diluée idéalement à 10 % du principe actif dans de la vaseline et déposée sur le dos, sous occlusion, à l'aide d'une chambre de test. Le patch est laissé en place 48 heures puis lu à 48 heures et ensuite à 96 heures classiquement. En cas d'EPF, les patch tests doivent être réalisés sur les anciennes lésions pigmentées et en peau saine. La lecture des patch tests se fait sur le même modèle que pour l'exploration des eczémas de contact selon la cotation de l'ICDRG en croix (Fig. 8) [35,40].

5.1.2.2. Technique des PT et tests ID à lecture retardée. La technique est identique à celle de l'exploration des hypersensibilités immédiates. La lecture retardée des PT se fait à 24 heures en notant la présence d'un érythème et d'une induration. Pour ce qui est des tests ID, la lecture retardée n'est pas codifiée mais se fait au moins à 24 heures en notant au site d'injection la présence d'un érythème et d'une induration [35] (Fig. 9).



Fig. 10. Prick test, forte positivité en lecture retardée à J4, débordant la zone de test. Photo Dr C Pecquet.

5.1.2.3. Précautions et recommandations des tests pour l'exploration d'une hypersensibilité retardée. Les tests sont réalisés au moins 4 semaines après la guérison de la toxidermie sauf pour les DRESS où la recommandation est de 6 mois et en l'absence d'activité de la maladie, celle-ci pouvant continuer plusieurs semaines ou mois après l'arrêt du médicament inducteur [35]. Il est recommandé l'absence d'application de dermocorticoïdes sur la zone des tests depuis 7 jours et d'exposition aux UV, de traitement immunosuppresseurs ou corticoïdes systémiques depuis 4 semaines [35]. Les patch tests sont contre indiqués en cas de choc anaphylactique. Les tests ID sont contre indiqués dans les toxidermies sévères telles que les toxidermies bulleuses (SJS/NET) et le DRESS. Cette contre-indication est théorique et les explorations des toxidermies graves doivent être réalisées par des équipes entraînées ayant l'habitude de prendre en charge ce type de réaction. L'exploration des réactions d'hypersensibilité retardée peut se compliquer de réactions importantes au site des tests (Fig. 10) mais aussi, rarement, s'accompagner de la récurrence de la toxidermie.

5.1.2.4. Sensibilité et spécificité des tests pour exploration d'hypersensibilités retardée. La sensibilité des patch tests est variable d'une étude à l'autre, selon les molécules testées (amoxicilline, benzylpénicilline, etc.) et les tableaux cliniques, oscillant entre 2,6 et 4 % [11] et jusqu'à 54,2 % [19,41]. Dans une étude rétrospective récente portugaise la sensibilité des patch tests à l'amoxicilline était de 44,4 % dans les DRESS et 25,6 % dans les exanthèmes maculo-papuleux [42]. Les tests ID à lecture retardée pour l'exploration des toxidermies aux bêta-lactamines ont une meilleure sensibilité que les patchs tests [18,19,35,43,44]. La combinaison des patch et test ID permet d'augmenter la sensibilité de l'ordre de 9 à 37,8 % [14,34]. Les positivités des patch tests semblent perdurer dans le temps.

5.2. Les tests biologiques

5.2.1. Les tests biologiques dans l'exploration de l'hypersensibilité immédiate

Des tests immuno-biologiques ont été développés pour l'exploration des hypersensibilités de type I. L'avantage de ces

méthodes par rapport aux tests cutanés et aux tests de provocation médicamenteuse est la facilité de réalisation et l'absence de risque pour le patient. Cependant, ces explorations sont moins sensibles que les tests in vivo et n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées de grande ampleur. Actuellement ces tests sont réalisés dans des centres spécialisés et ne sont pas réalisés en routine.

5.2.1.1. L'étude des médiateurs de l'inflammation. Le dosage de l'histamine et/ou de la tryptase, peut aider à caractériser la phase active de la réaction. L'histamine est libérée par les basophiles et les mastocytes et est rapidement métabolisée dans le sang en N-méthyl-histamine à élimination urinaire (demi-vie de 20 minutes). L'histamine ne peut donc être détectée dans le sang que quelques minutes après la réaction et est rapidement dégradée ce qui fait privilégier le dosage de tryptase [45].

La tryptase est une enzyme libérée uniquement par les mastocytes (demi-vie entre 90 et 120 minutes). Elle est mesurée par méthode UniCap®, les valeurs normales étant habituellement inférieures à 12 µg/L. Il est proposé de comparer le taux de tryptase, idéalement dosé entre 30 et 120 minutes après la réaction, au taux de base dosé au moins 24 heures après la disparition des symptômes. Une élévation minimale calculée à au moins $(2 + 1,2 \times \text{tryptase de base})$ est considérée significative, mais un test négatif n'élimine pas de façon formelle le diagnostic de réaction anaphylactique [45–47]. Le taux de tryptase redevient normal à distance de la réaction dans les anaphylaxies alors qu'il reste élevé dans les mastocytoses [48].

5.2.1.2. Le dosage des IgE spécifiques. Le dosage d'IgE spécifique n'est disponible que pour certaines bêta-lactamines : pénicilline G et V, ampicilline, amoxicilline et céfaclor (ImmunoCAP® Phadia). Ces dosages, en cas d'hypersensibilité immédiate aux bêta-lactamines ont une faible sensibilité, entre 0 et 50 % qui diminue avec le temps, et en revanche une bonne spécificité de 96 % [45,49]. Certains recommandent ces dosages, s'ils sont disponibles, pour éventuellement ne pas réaliser de test de provocation orale ou pour éviter les tests cutanés en cas d'exploration d'une anaphylaxie sévère [45].

5.2.1.3. Le test d'activation des basophiles par cytométrie de flux. Cette technique détecte les marqueurs exprimés à la surface des basophiles activés par la molécule incriminée. Leur sensibilité vis-à-vis des bêta-lactamines varie entre 22 et 55 % et leur spécificité entre 79 et 96 % [45,50].

5.2.2. Les tests biologiques dans l'exploration de l'hypersensibilité retardée

L'activité des lymphocytes T spécifiques activés peut être mesurée par le test de transformation lymphocytaire (LTT) ou le test d'activation des leucocytes par cytométrie de flux. Pour les bêta-lactamines la sensibilité varie entre 58 et 88,8 % avec une spécificité entre 85 et 100 % [45].

Une publication a montré une bonne sensibilité et spécificité d'un test enzyme-linked immunospot (ELISPOT) pour l'IFN-γ chez des patients avec un exanthème maculo-papuleux à l'amoxicilline majoritairement [51]. Ces différents tests biologiques ne sont pour l'instant pas utilisés en routine pour le diagnostic des HSR [45,50,52,53].

5.3. Test de provocation

Le test de provocation (TP) reste la référence pour établir ou exclure le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse, il est réalisé lorsque les tests cutanés sont négatifs uniquement et après

Tableau 2

Non-indication ou contre-indication « théorique » du test de provocation orale.

EPF bulleux généralisé
PEAG
NET
Syndrome de Stevens-Johnson
DRESS
Vasculite systémique
Manifestations systémiques d'organe
Cytopénie
Hépatite
Néphrite
Pneumonie
Anaphylaxie sévère
Maladie auto-immune induite (lupus systémique, pemphigus vulgaire, pemphigoïde bulleuse)

Tableau 3

Exemple de protocole de désensibilisation orale pour hypersensibilité immédiate.

Étape	Pénicilline (mg/mL)	Quantité (mL)	Dose (mg)	Doses cumulées (mg)
1	0,5	1,1	0,05	0,05
2	0,5	0,2	0,1	0,15
3	0,5	0,4	0,2	0,35
4	0,5	0,8	0,4	0,75
5	0,5	1,6	0,8	1,55
6	0,5	3,2	1,6	3,15
7	0,5	6,4	3,2	6,35
8	5	1,2	6	12,35
9	5	2,4	12	24,35
10	5	5	25	49,35
11	50	1	50	100
12	50	2	100	200
13	50	4	200	400
14	50	8	400	800

Surveillance du patient pendant 30 minutes, puis administration de la pleine dose thérapeutique par la voie choisie. L'intervalle conseillé entre les doses est de 15 minutes.

évaluation individuelle de la balance bénéfice/risque [3,54]. Ses indications peuvent se résumer à différentes situations :

- pour exclure une hypersensibilité médicamenteuse dans des situations peu évocatrices ;
- pour valider une alternative médicamenteuse fiable en cas d'hypersensibilité confirmée à une molécule dans la même classe ;
- pour établir un diagnostic en cas de tests négatifs ou non concluants.

Le TP est contre indiqué chez la femme enceinte et chez les patients avec de lourdes comorbidités. Les autres contre-indications dépendent de la réaction présentée (Tableau 2) [54].

En pratique les protocoles (doses, intervalles entre les doses et durée) varient selon les équipes, la gravité de la réaction initiale et selon que la réaction initiale correspondait à une hypersensibilité immédiate ou retardée [3,19,37,55,56] (Tableau 3). Ce test est réalisé en hospitalisation avec des équipes entraînées et tout le matériel de réanimation à disposition, le plus souvent en simple insu versus placebo [37]. Il est recommandé de réaliser un TP allant jusqu'aux doses thérapeutiques [3].

6. Cas particuliers

6.1. Acide clavulanique

L'acide clavulanique est un puissant inhibiteur de bêta-lactamase. Il n'est utilisé qu'en association à l'amoxicilline, groupe des

aminopénicillines ou à la ticarcilline, groupe des carboxypénicillines.

Autrefois considéré non immunogène, des cas d'hypersensibilités confirmées à l'acide clavulanique sont publiés, aussi bien des cas d'hypersensibilité immédiate que retardée [57–59]. Une étude récente portant sur un test sanguin de libération d'histamine chez des patients avec hypersensibilité immédiate confirmée à l'acide clavulanique, objective une sensibilité de moins de 60 % [59].

6.2. Céphalosporines

L'augmentation de prescriptions des céphalosporines s'est accompagnée d'une augmentation des cas d'hypersensibilités immédiates [8]. La prévalence dans la population générale des hypersensibilités immédiates aux céphalosporines est estimée entre 1 et 3 % [5,6].

Alors qu'auparavant l'allergie aux céphalosporines était uniquement considérée sous l'angle d'une allergie croisée aux pénicillines, il existe en fait 3 situations différentes : une hypersensibilité à une seule céphalosporine, une hypersensibilité à un groupe de céphalosporines ayant des chaînes latérales identiques ou proches, ou bien encore une réactivité croisée à d'autres bêta-lactamines [5,6,8].

La fraction allergénique des céphalosporines n'est pas clairement déterminée, mais des études ont mis en évidence des réactivités à des portions de chaîne latérale, à l'ensemble de la chaîne latérale, à une combinaison de la chaîne latérale à une portion du cycle bêta-lactame et même à la molécule de céphalosporine entière [5,6]. Les chaînes latérales, et particulièrement la chaîne située en R1 semblent être la source la plus importante de réaction croisée entre les différentes céphalosporines [5,6,8,60], certains patients ne réagissent cependant qu'à une seule céphalosporine donnée [6]. Chez les patients avec hypersensibilité immédiate confirmée à une céphalosporine, une céphalosporine avec une chaîne latérale différente semble pouvoir être donnée, sous réserve de la vérification de la négativité préalable des tests cutanés [5,60]. En cas d'hypersensibilité immédiate confirmée à une céphalosporine, chez un patient sans antécédent de réaction à une pénicilline, la plupart des patients toléreront une pénicilline [5]. Dans ce cas de figure, la réalisation de tests cutanés permettra de valider la bonne tolérance.

Dans une étude prospective portant sur 105 patients avec hypersensibilité retardée aux céphalosporines, le taux de test positif était de 4,7 % avec des tests ID à lecture retardée plus souvent positifs que les patch tests [61].

6.3. Cas particulier de l'enfant

La prévalence des hypersensibilités aux bêta-lactamines est évaluée chez l'enfant entre 1 et 10 % [12]. Cependant comme pour l'adulte, environ 10 % des parents rapportent une allergie médicamenteuse chez leur enfant, tout particulièrement aux bêta-lactamines qui sont les antibiotiques les plus souvent prescrits chez l'enfant [62,63]. Il s'agit ainsi d'une situation fréquente, une suspicion d'allergie aux bêta-lactamines représentait 81 % des cas pédiatriques consultant dans une unité d'allergologie espagnole [62].

La plupart des éruptions survenant lors d'un traitement par bêta-lactamines serait liée au contexte infectieux [64]. L'infection virale sous-jacente pourrait aussi jouer un rôle de cofacteur dans la survenue de la réaction. Après enquête allergologique, une hypersensibilité médicamenteuse est confirmée à des taux divers selon les études entre 7 et 14 % [11,62,63,65].

Les hypersensibilités retardées sont plus fréquentes que les hypersensibilités immédiates et parmi les hypersensibilités retardées, les exanthèmes maculo-papuleux et les urticaires retardées

sont les réactions les plus souvent reportées chez l'enfant [64,65]. Les autres types de toxidermies sont beaucoup moins fréquents. Dans une étude prospective portant sur plus de 1000 enfants avec réactions non immédiates aux bêta-lactamines, une hypersensibilité était confirmée dans 7,4 % des cas, le plus souvent par test ID à lecture retardée 5,5 %, moins souvent par patch tests 1,7 % et test de provocation orale [63]. Il existe chez l'enfant le cas particulier de réactions « maladie sérique like ». Le céfclor est le plus souvent responsable de ce tableau avec une incidence estimée entre 0,024 % et 0,5 % [62].

L'exploration allergologique chez l'enfant est la même que chez l'adulte avec le problème de la mauvaise tolérance potentielle des tests ID chez le petit enfant. Comme chez l'adulte, un test de provocation orale va venir compléter les tests ou sera parfois réalisé d'emblée pour certains, dans des cas de réactions non immédiates légères [62,64,66]. Différents schémas de TP sont publiés avec des doses et des durées différentes [3,6,15,62,63,65]. Les hypersensibilités immédiates sont majoritairement diagnostiquées chez l'enfant par les tests cutanés tandis que les hypersensibilités retardées le sont par le TP [11,65]. Un algorithme diagnostique a été récemment publié lors d'un consensus pédiatrique sur la prise en charge des hypersensibilités médicamenteuses [62] (Fig. 11).

7. Risque de réactivités croisées entre bêta-lactamines

7.1. Réaction croisée pénicilline/céphalosporine

7.1.1. Dans l'hypersensibilité immédiate

L'allergie croisée pénicilline/céphalosporine était autrefois évaluée à 10 % pour les réactions immédiates, les données récentes d'une méta-analyse publiée en 2011 objectivent que ce chiffre est surévalué [12,67].

Pénicillines et céphalosporines diffèrent par leur structure et la composition des chaînes latérales ainsi que par leur mécanisme de métabolisation [12]. Un grand nombre d'études ont montré que la chaîne latérale R1, plus que le noyau bêta-lactame est le facteur déterminant le taux de réaction croisée. L'amoxicilline ou l'ampicilline ont la même chaîne latérale R1 que différentes céphalosporines de 1^{re} et 2^e génération (Tableau 4) [12]. Ces céphalosporines doivent être évitées chez les patients allergiques à la pénicilline [12]. Le taux de réaction croisée le plus important étant entre l'amoxicilline et le céfadroxil. Ainsi dans une étude 38 % des sujets allergiques de façon sélective à l'amoxicilline développaient une allergie au céfadroxil, qui partage une chaîne latérale identique en position R1 [68].

Les auteurs de la méta-analyse concluaient que le taux de réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines, chez les individus rapportant une allergie à la pénicilline, était d'environ 1 % et de 2,55 % chez ceux ayant une allergie confirmée à la pénicilline [12]. Leur recommandation est d'utiliser, chez les patients avec allergie IgE documentée à la pénicilline, les céphalosporines de 3^e ou 4^e génération. En revanche les céphalosporines de 1^{re} et

2^e génération avec chaîne latérale R1 similaire aux pénicillines (céfclor, céfadroxil, céfatrizine, cefprozil, céphalexine, et céphradine) doivent être évitées tandis que celles ayant une chaîne latérale R1 différente peuvent être utilisées [12].

7.1.2. Dans l'hypersensibilité retardée

La réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines a surtout été étudiée pour les réactions d'hypersensibilité immédiate et peu pour les hypersensibilités retardées. Une étude prospective portant sur 71 patients avec hypersensibilité retardée confirmée aux aminopénicillines, ayant présenté majoritairement un exanthème maculo-papuleux, montrait que 97,2 % des patients toléraient un test de réintroduction pour le cefpodoxime et le céfixime, céphalosporines qui n'ont pas de chaîne latérale aminobenzyle. Dans cette même étude, 71,8 % de ces patients toléraient aussi le phénoxyméthylpénicilline [69]. Une étude portant sur 30 enfants avec diagnostic d'hypersensibilité retardée confirmée à l'amoxicilline ou amoxicilline/acide clavulanique ayant présenté majoritairement un EMP, objectivait 100 % de tolérance d'un test de réintroduction sur 7 jours avec l'une des 3 céphalosporines suivantes, céfuroxime, céfixime, ou céfclor [7].

Enfin, une étude rétrospective portant sur 97 patients avec hypersensibilité retardée aux pénicillines ayant au moins un patch test et/ou un test ID en lecture retardée positif pour une pénicilline, objectivait 17 patients avec des tests positifs pour des céphalosporines (céfalexine 10, céfclor 9 et céfuroxime 5) [69]. Le taux d'allergie croisée variait selon la classe des céphalosporines, 10,9 % pour les 1^{re} génération et 1,1 % pour les 3^e génération. Dans cette étude, 4 patients avec tests négatifs aux céphalosporines testées, réagissaient pourtant lors de la réintroduction de céfalexine [70].

7.2. Réactions croisées céphalosporines/pénicillines

Peu d'études évaluent le taux de réactivité croisée des patients principalement sensibilisés aux céphalosporines [8,71]. Dans une étude prospective portant sur 98 sujets avec hypersensibilité immédiate confirmée aux céphalosporines (tests positifs pour la céphalosporine suspectée) dont plus de 75 % avaient présenté un choc anaphylactique, 25,5 % des patients avaient des tests positifs (soit des tests cutanés, soit des tests in vitro) pour différentes pénicillines testées dont l'amoxicilline [71]. Ce taux de réactivité croisée montait à 55 % lorsqu'il s'agissait de céphalosporine ayant une chaîne latérale similaire (céfalotine ou céfamandole) ou identique (céfclor, céfalexine, ou céfatrizine) aux pénicillines mais n'était que de 18,7 % pour les céphalosporines n'ayant pas de similitude de chaîne latérale avec les pénicillines (ceftriaxone, ceftazidime, céfotaxime, céfuroxime, céfazoline, céfodizime, céfoperazone, ou céfonicide) [71]. Les auteurs de cette étude concluaient que 75 % des patients avec hypersensibilité immédiate aux céphalosporines toléraient les pénicillines [71].

Dans une cohorte de 102 patients avec hypersensibilité immédiate confirmée par tests cutanés à une céphalosporine, 19,6 % d'entre eux avaient des tests positifs (tests cutanés et/ou dosages IgE spécifiques) pour une pénicilline [60].

7.3. Réactions croisées pénicillines/aztréonam et carbapénèmes

7.3.1. Hypersensibilité immédiate

Des études antérieures sur plus de 100 patients évaluaient le taux de réactivité croisée entre pénicilline et imipénème et carbapénème à 1 % et une seule étude avait montré une réactivité croisée avec l'aztréonam de 6,2 % [72].

Dans une étude récente portant sur 212 patients avec hypersensibilité immédiate à la pénicilline, confirmée par les tests (dont 71,3 % avaient présenté un choc anaphylactique), tous les patients avaient des tests négatifs pour l'aztréonam et les 3 carba-

Tableau 4

Réactions croisées pénicilline et céphalosporines (selon [12]).

Pénicilline	Céphalosporines avec réactivité croisée ^a
Amoxicilline Ampicilline	Céfclor ^b
	Céfadroxil ^b
	Céfatrizine ^b
	Cefprozil ^c (non commercialisé en France)
	Céfalexine ^b
	Céfradine ^b

^a Chaîne latérale R1 commune.

^b Céphalosporine de 2^e génération.

^c Céphalosporine de 1^{re} génération.

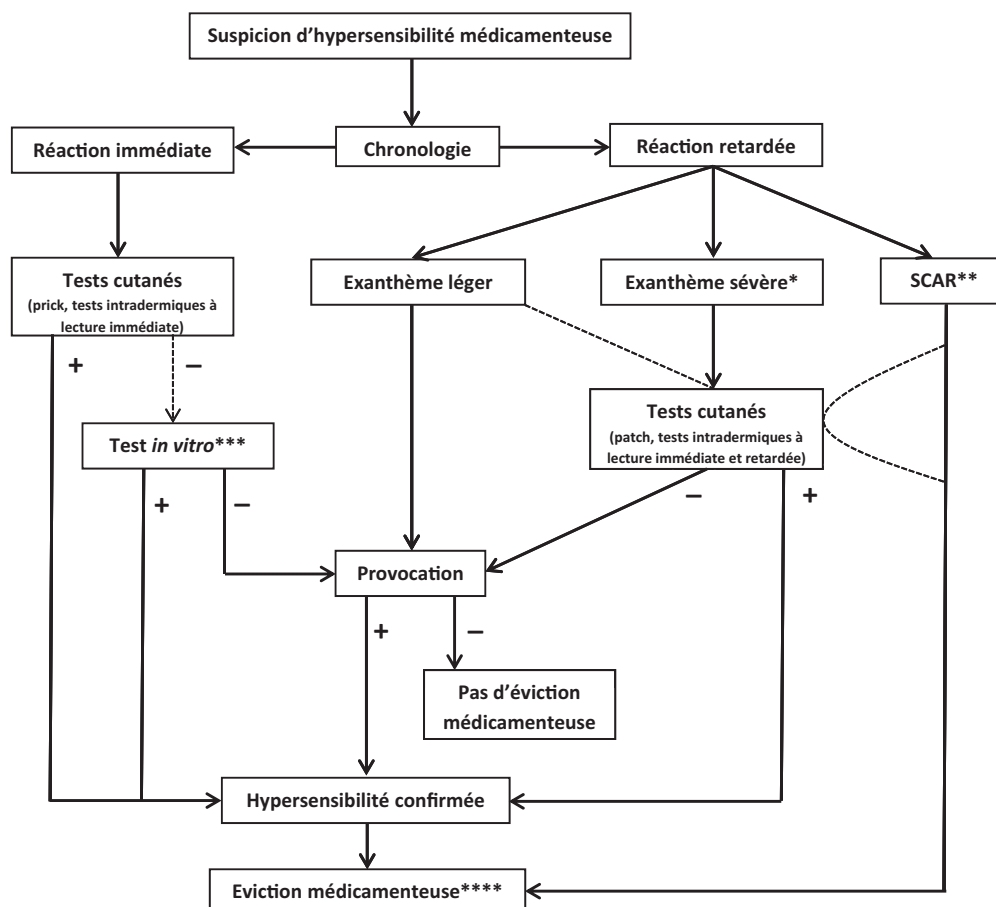


Fig. 11. Algorithme diagnostique pédiatrique sur la prise en charge des hypersensibilités médicamenteuses (d'après [62]). * : exanthème sévère : rash étendu et évolution prolongée ; ** : PEAG, DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ; *** : tests sanguins validés, en pratique IgE spécifiques qui peuvent être faits avant les tests cutanés en cas de réaction sévère ; **** : dans certains cas une induction de tolérance médicamenteuse peut être proposée.

pénèmes testés (imipénem-cilastatin, méropénem et ertapénem) [70]. Dans cette étude, 211/212 patients réalisant un test de provocation orale toléraient ces molécules [72]. Quelques cas d'allergie croisée ont été rapportés entre aztréonam et ceftazidime car ils partagent la même chaîne latérale [72]. Les auteurs concluaient qu'en cas d'hypersensibilité IgE médiée aux pénicillines, si besoin l'aztréonam et les carbapénèmes pouvaient être utilisés au mieux après réalisation de tests cutanés [72].

7.3.2. Hypersensibilité retardée

Une étude portant sur 78 patients avec hypersensibilité retardée confirmée aux bêta-lactamines, majoritairement l'amoxicilline, l'ampicilline et la bacampicilline testés pour l'aztréonam ne retrouvait aucun test positif en patch et/ou test ID à lecture retardée. Dans cette étude, 65 des 78 patients réalisant un TP à l'aztréonam ne présentait aucune réaction [2]. Dans le cas d'une hypersensibilité retardée aux bêta-lactamines, l'aztréonam semble être une alternative sûre avec une bonne valeur prédictive négative des tests [2].

7.4. Réactions croisées céphalosporines/aztréonam et carbapénèmes

Une étude prospective portant sur 98 patients avec hypersensibilités immédiates aux céphalosporines, dont plus de 75 % avaient présenté un choc anaphylactique retrouve 3,1 % de positivité pour l'aztréonam, 2 % pour imipénem-cilastatin, et 1 % pour méropénem [71]. Les auteurs concluaient que plus de 95 % des patients

avec hypersensibilité immédiate confirmée aux céphalosporines peuvent tolérer l'aztréonam, l'imipénem-cilastatin, et le méropénem [71].

7.5. Que retenir des sensibilisations croisées au sein des bêta-lactamines ?

En cas de sensibilisation initiale à une pénicilline, le taux de réactivité croisée avec les céphalosporines tant dans l'hypersensibilité immédiate que retardée varie selon la classe des céphalosporines et les similitudes de chaîne latérale mais reste faible tout particulièrement avec les céphalosporines de 3^e génération.

Le taux de réactivité croisée entre pénicillines et aztréonam ou imipénem, tant dans l'hypersensibilité immédiate que retardée est quant à lui très faible évalué à moins de 1 %.

À l'inverse, en cas de sensibilisation initiale à une céphalosporine, le taux de réactivité croisée avec les pénicillines dans l'hypersensibilité immédiate aux céphalosporines est là encore corrélé aux similitudes de chaîne latérale mais semble plus élevé. Le taux de réactivité croisée entre céphalosporines, aztréonam et carbapénèmes en cas d'HS immédiate aux céphalosporines est évalué à moins de 3 %.

8. Désensibilisation ou induction de tolérance avec les bêta-lactamines

Le principe de la désensibilisation médicamenteuse ou induction de tolérance, a été développé sur celui des immunothérapies

aux venins d'hyménoptères ou aux pneumallergènes pour les réactions de type I [73]. Il consiste à administrer à un patient allergique à une bêtalactamine des doses progressivement croissantes de la molécule à laquelle il réagit pour obtenir une tolérance. Le traitement doit ensuite être poursuivi sans interruption pour maintenir cette tolérance. Les indications de l'induction de tolérance sont un besoin urgent de traitement, une molécule irremplaçable, l'absence d'alternative, une réaction initiale n'ayant pas mis en jeu le pronostic vital et que le bénéfice potentiel dépasse le risque. Actuellement les modalités d'induction de tolérance ne sont pas standardisées.

8.1. Induction de tolérance dans les hypersensibilités immédiates

Des recommandations ont été publiées en 2010 pour les hypersensibilités immédiates [74]. Les contre-indications sont surtout liées aux patients avec risque augmenté du fait de comorbidités, asthme non contrôlé, état hémodynamique instable, cardiopathies non contrôlées, traitement par bêtabloquant et toute autre pathologie sévère sous-jacente. Ces procédures étant à haut risque de survenue d'un choc anaphylactique, elles sont réalisées dans des unités entraînées voire pour certains en réanimation. Des réactions légères sont rapportées dans 30 à 80 % des séries de désensibilisations aux pénicillines publiées [74]. Différents protocoles sont publiés pour les pénicillines notamment par voie orale ou parentérale (Tableau 3) [74].

8.2. Induction de tolérance dans les hypersensibilités retardées

Un consensus d'experts a été publié pour les inductions de tolérance dans les hypersensibilités retardées [16]. Outre les considérations générales sur la désensibilisation qui sont identiques aux hypersensibilités immédiates, les indications sont essentiellement des réactions non sévères comme un exanthème maculo-papuleux et l'EPF [16]. Les contre-indications absolues sont les mêmes que celles des tests de provocation orale (Tableau 2). Il n'existe pas de protocole consensuel publié pour les hypersensibilités retardées.

9. Diagnostiquer une suspicion d'allergie aux bêtalactamines en pratique

La première étape repose sur l'interrogatoire qui va permettre de distinguer selon, le délai d'apparition des manifestations, les manifestations cliniques présentées, leur durée d'évolution et les données biologiques si disponibles, les réactions d'hypersensibilité immédiate < 1 heure, des HS retardées survenant plus de 1 heure après la prise. L'interrogatoire permet également d'évaluer l'éventuelle gravité des manifestations cliniques rapportées (choc anaphylactique, toxidermie bulleuse, DRESS, etc.).

En cas de suspicion d'hypersensibilité immédiate, des tests cutanés sont réalisés en PT tout d'abord puis en cas de négativité, poursuivi par des tests ID. Les protocoles de dilution sont adaptés à la gravité du tableau initial. Autant que possible la molécule incriminée est testée si elle est connue, sinon l'amoxicilline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique sont classiquement testées. En cas de négativité des tests, un TP est proposé au patient, éventuellement discuté en cas de choc anaphylactique sévère. Si l'accident est ancien, les tests peuvent être réitérés avant réalisation du TP pour certains, pour d'autres une petite dose sera administrée avant de nouveaux tests cutanés. En cas de positivité, la molécule est contre-indiquée et des tests complémentaires réalisés selon le même principe pour déterminer des alternatives thérapeutiques sûres au sein des bêtalactamines qui seront validées par un TP. Dans de rares cas particulier une induction de tolérance médicamenteuse peut être proposée. La place des tests sanguins reste à

définir, certains les pratiquant pour éviter les tests en cas d'accident très sévère [45].

En cas de suspicion d'hypersensibilité retardée, des patch tests avec la molécule suspectée sont en général réalisés en premier. En cas de négativité des patch tests, des PT et des tests ID sont réalisés s'il existe une forme injectable de la molécule. Les lectures de ces tests sont réalisées au moins 24 heures après leur réalisation. Selon les résultats, un TPO pourra être proposé si le résultat des patch tests et/ou tests ID à lecture retardée sont négatifs et que le tableau initial n'était pas une toxidermie sévère. Dans de rares cas, une induction de tolérance peut être proposée. La place des tests sanguins reste encore à définir.

10. Conclusion

Face au nombre important de patients avec diagnostic allégué d'allergie aux bêtalactamines, la réalisation d'un bilan allergologique orienté selon le type d'hypersensibilité et réalisé au mieux rapidement après la survenue de la réaction, va permettre de confirmer ou d'infirmer cette allergie et déterminer les alternatives thérapeutiques sûres au sein des betalactamines. En situation urgente de sepsis non contrôlé, mettant en jeu le pronostic vital chez un patient hospitalisé, si le patient est suspect d'allergie à la pénicilline, l'administration d'une céphalosporine de 3^e génération, d'aztréonam ou de carbapénèmes pourra être discuté devant un taux très faible de réactivité croisée, après mise en balance du bénéfice et du risque. En dehors de cette situation particulière d'urgence, il faut adresser le patient pour réaliser le bilan allergologique qui seul permet de déterminer les alternatives sûres au sein des bêtalactamines.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Solensky R. Hypersensitivity reactions to bêta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201–20.
- [2] Buonomo A, Nucera E, De Pasquale T, Pecora V, Lombardo C, Sabato V, et al. Tolerability of aztreonam in patients with cell-mediated allergy to β -lactams. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:155–9.
- [3] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–37.
- [4] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Warrington R, Romano A, Demoly P, et al. Side chain specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy* 2002;32:192–7.
- [5] Kim MH, Lee JM. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:485–95.
- [6] Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clinic Rev Allergol Immunol* 2013;45:131–42.
- [7] Callero A, Berroa F, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Alonso-Lebrero E, Zapatero L. Tolerance to cephalosporins in nonimmediate hypersensitivity to penicillins in pediatric patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:134–6.
- [8] Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa EL, Montanez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404–10.
- [9] Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm* 2015;37:583–91.
- [10] Cornejo-Garcia JA, Gueant-Rodriguez R-M, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, et al. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy* 2012;67:1181–5.
- [11] Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiro A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411–8.
- [12] Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612–20.
- [13] Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224–34.

- [14] Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234–42.
- [15] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183–93.
- [16] Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Romano A, Schnyder B, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68:844–52.
- [17] Lopez S, Blanca-Lopez C, Cornejo-Garcia JA, Canto G, Torres MJ, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to beta lactams. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:310–6.
- [18] Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, et al. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822–8.
- [19] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60.
- [20] Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. [Cutaneous adverse drug reactions]. *Rev Med Interne* 2015;36:256–70.
- [21] Pinto Gouveia M, Gameiro A, Coutinho A, Pereira N, Cardoso JC, Goncalo M. Overlap between maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms among cutaneous adverse drug reactions in a dermatology ward. *Br J Dermatol* 2016;175:1274–83.
- [22] Alniemi DT, Wetter DA, Bridges AG, el-Azhary RA, Davis P, Camilleri J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996–2013. *Int J Dermatol* 2017;56:405–14.
- [23] Thienvibul C, Vachiramon V, Chanprapaph K. Five-year retrospective review of acute generalized exanthematous pustulosis. *Dermatol Res Pract* 2015;2015:260928.
- [24] Heng YK, Yew YW, Lim DSY, Lim YL. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *J EADV* 2015;29:1539–44.
- [25] Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010;20:461–4.
- [26] Santosa A, Teo BW, Shek LPC. Fixed drug eruption caused by piperacillin tazobactam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:132–3.
- [27] Perez-Ezquerria PR, Sanchez-Morillas L, Santos Alvarez A, Gomez-Tembleque MP, Blanco Moratitel H, Laguna Martinez JJ. Fixed drug eruption caused by amoxicillin-clavulanic acid. *Contact Dermatit* 2010;63:294–6.
- [28] Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. *Br J Dermatol* 2015;173:1250–4.
- [29] Kardaun SH, Sidorof A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:575–612.
- [30] Droz N, Thiebaut M, Terrier B, Bérézneá A, Sognib P, Beuvonc F, et al. Hépatite cholestatique sévère révélant un drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Rev Med Interne* 2013;34:645–8.
- [31] Cabañas R, Calderón O, Ramírez E, Fiandor A, Prior N, Caballero T, et al. Piperacillin-Induced DRESS: distinguishing features observed in a clinical and allergy study of 8 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:425–30.
- [32] Tan SC, Tan JW. Drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:313–8.
- [33] Dogru M, Ozmen S, Gintis T, Duman H, Bostanci I, Ulus S. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) induced by amoxicillin-clavulanate. *Pediatr Dermatol* 2012;29:770–1.
- [34] Torres MJ, Ariza A, Fernandez J, Moreno E, Laguna JJ, Montanez MI, et al. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 2010;65:590–6.
- [35] Barbaud A. Standardisation des tests cutanés médicamenteux. *Progrès en dermato-allergologie*. John Libbey Eurotext; 2016.
- [36] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702–12.
- [37] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
- [38] Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466–8.
- [39] Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850–6.
- [40] Fregert S. Manual of contact dermatitis. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1981. p. 71–6.
- [41] Romano A, Viola M, Mondino C, et al. Diagnosing non-immediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:169–74.
- [42] Pinho A, Coutinho I, Gameiro A, Gouveia M, Goncalo M. Patch testing – a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *J EADV* 2017;31:280–7.
- [43] Reichert-Penetrat, Tréchet, Jacquin-Petit, Ehlinger, Noirez, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49–58.
- [44] López Serrano C, Villas F, Cabañas R, Contreras J. Delayed hypersensitivity to beta-lactams. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:315–9.
- [45] Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. *Allergy* 2016;71:1103–34.
- [46] Sprung J, Weingarten TN, Schwartz LB. Presence or absence of elevated acute total serum tryptase by itself is not a definitive marker for an allergic reaction. *Anesthesiology* 2015;122:713–4.
- [47] Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, Claesen K, Uyttebroek A, Faber M. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. *Drugs R D* 2017;17:265–78.
- [48] Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:450–5.
- [49] Blanca M, Jose Torres M, Blanca-Lopez N, Gabriela Canto M. Penicillin determinants in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to β -lactams. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:187–8.
- [50] Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl.):S67–73.
- [51] Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64:534–42.
- [52] Ebo DG, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol EF, Terreehorst I. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy* 2011;66:1275–86.
- [53] Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2008;63:181–8.
- [54] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.
- [55] Lopez S, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Canto G, Torres MJ, Mayorga C, et al. Nonimmediate reactions to betalactams. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:310–6.
- [56] Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2017;72:552–61.
- [57] Sanchez-Morillas L, Perez-Ezquerria PR, Reano-Martos M, Laguna-Martinez JJ, Sanz ML, Morales Martinez L. Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:177–9.
- [58] Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Dona I, Blanca-Lopez N, Rondon C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:502–5.
- [59] Pineda F, Ariza A, Mayorga C, Arribas F, González-Mendiola R, Blanca-López N, et al. Role of histamine release test for the evaluation of patients with immediate hypersensitivity reactions to clavulanic acid. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:233–40.
- [60] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:685–91.
- [61] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Alonzi C, Viola M, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1166–9.
- [62] Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149–61.
- [63] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:533–8.
- [64] Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218–22.
- [65] Zambonino MA, Corzo JL, Munoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80–7.
- [66] Chambel M, Martins P, Silva I, Palma-Carlos S, Romeira AM, Leiria Pinto P. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: experience in a paediatric setting. *Allergol Immunopathol* 2010;38:300–6.
- [67] Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16–22.
- [68] Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671–7.
- [69] Trcka J, Seitz CS, Brocker EB, Gross EG, Trautmann A. Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:107–11.
- [70] Buonomo A, Nucera E, Pecora V, Rizzi A, Aruanno A, Pascolini L, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:331–7.

- [71] Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:994–9.
- [72] Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:972–6.
- [73] Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679–89.
- [74] Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General consideration on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357–66.