

Article original

Choc anaphylactique à l'Augmentin® chez une patiente présentant des tests cutanés et un test de provocation négatifs à l'amoxicilline

Anaphylactic shock to Augmentin® in a patient with skin and provocation tests negative to amoxicillin

E. Micu^a, D. Vervloet^{b,c}, J. Birnbaum^{b,c,*}

^a Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, hôpital Sainte-Marguerite, 13000 Marseille, France

^b UPRES 3287, faculté de médecine, Marseille, France

^c Département des maladies respiratoires, hôpital Sainte-Marguerite, 13000 Marseille, France

Reçu le 29 septembre 2005 ; accepté le 8 novembre 2005

Disponible sur internet le 15 décembre 2005

Résumé

Mme M. est adressée en consultation pour bilan de suspicion d'allergie aux pénicillines. La patiente rapporte la survenue, trois mois auparavant, d'une réaction générale à type d'urticaire géante et d'œdème du visage, sans gravité, apparue au quatrième jour d'un traitement par amoxicilline, sans prise d'aucun autre médicament. Elle ne signale pas de réactions lors de prises médicamenteuses antérieures, et, plus particulièrement, après prescription de pénicillines. Les tests cutanés, pratiqués avec les déterminants majeurs et mineurs des pénicillines, puis avec l'amoxicilline, jusqu'à la concentration de 20 mg/ml en intradermoréaction, étant négatifs, il est décidé d'effectuer un test de provocation à l'amoxicilline. La patiente reçoit une dose unique de 1 g, qui est parfaitement tolérée. Dix-huit mois plus tard, elle est revue pour bilan d'un choc anaphylactique survenu immédiatement après la première prise de 1 g d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Entre ces deux consultations, la patiente n'avait pas reçu de bêta-lactamines, mais avait toléré deux traitements par des macrolides. Une nouvelle série de tests cutanés a été franchement positive avec la pénicilloïl-polylysine et l'amoxicilline. Cette observation soulève deux hypothèses qui, d'ailleurs, ne s'excluent pas : 1) une mauvaise valeur prédictive des tests cutanés et de provocation chez des patients faiblement sensibilisés (aurait-on dû poursuivre le traitement par l'amoxicilline pendant quelques jours ?) ; et 2) le rôle possible d'une potentialisation d'une sensibilisation initialement faible par les tests cutanés et de provocation (faudrait-il effectuer systématiquement un bilan allergologique de contrôle quelques semaines après le bilan initial chez ce type de patients ?).

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Mme M. was seen in consultation with a history of possible allergy to penicillin. The patient reported that three months earlier she had experienced the sudden onset of a generalized but not very severe urticarial reaction, which included swelling of the face, beginning four days after taking amoxicillin, but not any other medication. She was not aware of any previous reaction associated with taking any drug, including penicillin. Skin tests with major and minor penicillin determinants, and then with amoxicillin, up to a concentration of 20 mg/ml intradermally were negative. It was then elected to do an oral provocation test with amoxicillin. She tolerated a single 1 g oral dose perfectly well. Eighteen months later, she was seen again following an episode of anaphylactic shock that had begun immediately after taking 1 g of amoxicillin associated with clavulanic acid (Augmentin®). Between the two consultations, the patient had received no betalactamines, whereas she had tolerated two courses of treatment with macrolides. At the second consultation, skin tests with penicilloyl-polylysine and amoxicillin were definitely positive. This observation suggests two hypotheses, which are not however mutually exclusive: 1) The low predictive value of skin and provocation tests in patients weakly sensitized (Could such patients continue treatment with amoxicillin for several more days?); 2) the possibility that an

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Joelle.Birnbaum@medecine.univ-mrs.fr (J. Birnbaum).

initially weak sensitization was potentiated by the skin and provocation tests (Is it advisable to systematically do a second allergy workup several weeks after the first one to exclude the possibility of sensitization in this type of patient?).

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie aux bêta-lactamines ; Tests cutanés ; Test de provocation orale ; Valeur prédictive

Keywords : Bêta-lactamines, allergy; Skin tests; Oral provocation tests; Predictive values

1. Introduction

Les bêta-lactamines sont actuellement la cause principale des réactions (présumées) allergiques aux médicaments [1]. Les réactions peuvent résulter d'une sensibilisation à une seule molécule ou à un nombre variable de molécules d'une même classe ou de classes différentes (pénicillines, céphalosporines, aztréoname, imipénème, acide clavulanique). Bien que les processus de fabrication des bêta-lactamines se soient améliorés avec les années, le nombre de réactions n'a pas diminué, et ce, probablement du fait du nombre croissant de sujets exposés. L'amoxicilline est actuellement une des molécules les plus prescrites dans plusieurs pays, dont la France. La modification des habitudes de prescription (utilisation accrue de l'amoxicilline et des céphalosporines, au détriment des pénicillines classiques) explique les modifications de la réactivité cutanée aux pénicillines, et s'est accompagnée, depuis une quinzaine d'années, d'un progrès dans la mise en évidence du rôle des chaînes latérales des bêta-lactamines dans l'allergénicité de ces médicaments [2–3]. En fonction du temps de réaction entre le moment de la prise du médicament et de l'apparition de la réaction, les réactions allergiques sont classées en immédiates, accélérées et retardées [4]. Cette classification présente non seulement un intérêt clinique, mais représente aussi, dans une certaine mesure, un bon indicateur du mécanisme responsable de la réaction. Les réactions immédiates, qui surviennent dans l'heure suivant le début du traitement ou la dernière prise, sont le plus souvent des réactions IgE-dépendantes, dont le bilan diagnostique repose sur les tests cutanés (TC) et, éventuellement, le dosage des IgE sériques spécifiques, voire un test de provocation (TP).

Le diagnostic d'allergie vraie est porté chez environ 10 % des patients qui consultent pour suspicion d'allergie aux pénicillines et/ou aux autres bêta-lactamines [5]. Ce diagnostic est fondé sur l'histoire clinique, sur l'examen physique, lorsque cela est possible, et, idéalement, sur les résultats des TC et, éventuellement, d'un TP, effectués quelques semaines ou mois plus tard [6]. Deux points cliniques importants doivent être notés : le délai entre la prise du médicament et la survenue des symptômes, et la nature des symptômes. Les manifestations évoquant une réaction IgE-dépendante sont l'urticaire, avec ou sans angio-œdème, et l'anaphylaxie. Les autres informations cliniques importantes à préciser sont l'âge et le sexe, l'existence ou non d'un terrain atopique et de réactions à d'autres médicaments, d'éventuels antécédents familiaux d'allergie médicamenteuse, les autres médicaments pris simultanément, la nature de la maladie ayant justifié la prise de bêta-lactamines, la dernière date où cette famille d'antibiotique a été prise et bien tolérée, et la dose prescrite lors de la réaction.

La réactivité cutanée diminue avec le temps [7], et l'interprétation des TC négatifs nécessite de connaître le délai entre la survenue de la réaction et le bilan allergologique. La valeur prédictive négative des TC aux pénicillines, permettant un nouveau traitement chez des patients ayant présenté une histoire évocatrice d'allergie, a fait l'objet de plusieurs études [8–12]. Les réactions allergiques qui apparaissent après une nouvelle prescription de pénicilline chez les patients ayant des TC négatifs sont généralement considérées comme légères à modérées [8–10]. L'importance des TP avec la pénicilline suspecte dans le diagnostic d'allergie, lorsque les TC sont négatifs, a été soulignée dans plusieurs études [10,13–15], mais ces tests peuvent aussi avoir des limites comme être faussement négatifs chez des patients présentant une faible sensibilité ou en cas d'un délai long entre la réaction et le bilan allergologique [15].

Nous rapportons ici le cas d'une patiente ayant présenté une réaction (présumée) allergique mineure à l'amoxicilline, mais ayant des TC et un test de provocation orale (TPO) négatifs à cette molécule, et qui a cependant présenté une réaction anaphylactique grave lors d'un traitement ultérieur associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique (Augmentin®).

2. Matériel et méthodes

2.1. Patiente

Mme M. Jacqueline, âgée de 65 ans, a été initialement adressée à la consultation d'allergologie pour bilan d'une suspicion d'allergie aux pénicillines. Cette patiente rapportait la survenue, environ trois mois auparavant, d'une réaction générale à type d'urticaire géante et d'œdème du visage, au 4^e jour d'un traitement par l'amoxicilline (Clamoxyl®), prescrit pour une angine. Les symptômes cutanéomuqueux étaient apparus dans l'heure qui avait suivi la prise de 1 g de cet antibiotique. Elle ne décrivait aucune manifestation générale grave, et notamment pas de manifestations cardiovasculaires ni de détresse respiratoire. L'administration de bêtaméthasone, à la dose de 60 mg/j, pendant trois jours, avait permis la régression des symptômes. La patiente ne prenait alors aucun autre médicament associé. Par ailleurs, elle ne rapportait aucun antécédent susceptible d'évoquer une allergie médicamenteuse, et, en particulier, avait toujours parfaitement toléré les traitements antérieurs par des pénicillines et des céphalosporines. Enfin, la patiente rapportait des épisodes d'urticaire et d'œdème du visage, une dizaine d'années auparavant, attribués, sur la base de la positivité des TC, à des aliments (crevette, homard), et à des allergènes de contact (nickel et fragrances). Des mesures d'éviction rigoureuses avaient permis la disparition de ces réactions.

2.2. Tests cutanés

Un bilan allergologique avait été effectué lors de la première consultation, avec lecture des TC à la 20^e minute. Il avait initialement comporté des TC à l'allergopen (Allergopharma, Merck, Darmstadt, Germany), qui teste les déterminants majeurs benzylpénicilloyl-poly-L-lysine (PPL) et mineurs (MDM : *minor determinant mixture*) des bêta-lactamines, selon les recommandations classiques (prick-tests à la concentration pure pour les déterminants majeurs et mineurs — PPL 5×10^{-5} mmol/l, MDM 2×10^{-2} mmol/ml —, puis intradermoréactions utilisant les mêmes allergènes, au 1/100, puis au 1/10, et, enfin à la concentration pure). Les TC à la PPL et à la MDM étant négatifs, l'exploration allergologique a été complétée par des TC à l'amoxicilline seule (Clamoxyl[®]), puis à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (Augmentin[®]). Pour l'amoxicilline, la limite de spécificité des TC se situe à la dose de 20–25 mg/ml. Le prick-test à cette concentration ayant été négatif, des IDR, à des concentrations croissantes de 0,2 à 20 mg/ml ont été pratiquées, donnant une réponse également négative pour les deux molécules natives testées.

2.3. Test de provocation

Devant la survenue des manifestations cliniques retardées par rapport au début du traitement, leur caractère mineur, et la négativité du bilan allergologique, un TPO réaliste a été proposé. La patiente, informée de la nature du test, des risques de réactions secondaires et de leur possible gravité, a accepté de réaliser le test et a signé un consentement. Elle a donc été admise en hôpital de jour, un matin à huit heures, à jeun. Allongée sur un lit, après la pose d'une perfusion de sérum glucosé isotonique, elle a ingéré une gélule de lactose, test placebo de référence. Dans la demi-heure suivante, elle a reçu une première dose de 5 mg de Clamoxyl[®]. Cette dose étant bien tolérée, la patiente a reçu, toutes les 30 minutes, des doses de 50, 125 mg, puis 1 g de Clamoxyl[®], toutes parfaitement tolérées. Un contact téléphonique, le lendemain matin, a confirmé l'absence de réaction retardée. La patiente a donc été autorisée, si besoin, à recevoir de l'amoxicilline, dans la mesure où cet antibiotique n'avait pas fait la preuve de sa responsabilité dans la réaction rapportée.

2.4. Évolution

Environ 18 mois plus tard, Mme M. a été revue en consultation pour bilan d'un choc anaphylactique de chronologie immédiate, après la prise de 1 g d'Augmentin[®], prescrit pour un épisode infectieux respiratoire. Les signes cliniques avaient débuté par un prurit des extrémités puis de la gorge, auxquels s'étaient ajoutés, en moins de cinq minutes, une dysphonie et une dyspnée, rapidement suivies d'une perte de connaissance. Entre les deux consultations, la patiente avait toléré deux traitements par des macrolides. Enfin, trois jours avant le début du traitement par l'Augmentin[®], elle avait reçu du Céfuroxime[®], bien toléré, mais qui avait été arrêté du fait de son inefficacité sur la symptomatologie respiratoire.

Un nouveau bilan allergique cutané a été effectué deux mois après cette réaction, et, comme le premier, il a initialement comporté des TC à lecture immédiate à allergopen. Les prick-tests étant négatifs, des IDR ont été effectuées en débutant par une concentration 100 fois inférieure à celle du premier bilan. L'IDR à la PPL à la concentration de 5×10^{-7} (1/100) étant fortement positive, les TC à la MDM n'ont pas été réalisés. Les TC à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline–acide clavulanique ont été positifs à la concentration de 0,002 mg/ml en IDR. Ces résultats ont donc permis de conclure à une allergie aux pénicillines. À la suite de cette consultation, il a été proposé à la patiente d'effectuer ultérieurement un bilan allergologique vis-à-vis du céfuroxime. Cette décision de retarder ce complément de bilan était liée à l'existence d'une forte positivité des tests cutanés aux pénicillines associée à la gravité de la réaction clinique. Bien que les réactions secondaires aux tests cutanés aux bêta-lactamines soient rares, elles ont été rapportées parfois chez des patients présentant une forte sensibilité. La patiente a repoussé la poursuite de ce bilan qui, s'il avait été positif au céfuroxime aurait pu suggérer que la resensibilisation, ou la potentialisation de la sensibilisation aux pénicillines a été induite par ce traitement. Dans l'immédiat, un certificat médical contre-indiquant les bêta-lactamines, à montrer à tout médecin prescripteur et à tout pharmacien délivrant les médicaments, lui a été remis.

3. Discussion

Nous rapportons ici un cas d'allergie immédiate grave, après la prise d'un premier comprimé d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, chez une patiente ayant présenté, un an auparavant, une réaction générale légère après ingestion de 1 g d'amoxicilline seule, mais chez laquelle les TC aux déterminants majeurs et mineurs des pénicillines, et à l'amoxicilline, et le TPO à l'amoxicilline avaient été négatifs.

La modification des prescriptions, avec l'apparition de nouvelles molécules de pénicillines, a rendu insuffisants les TC utilisant uniquement la PPL et la MDM, qui, aujourd'hui, doivent obligatoirement être complétés par des TC effectués avec les molécules impliquées cliniquement. Malgré tout, la disparition récente du marché de la PPL et de la MDM représente un handicap pour le diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines. Les études initiales ont montré que les TC à la PPL étaient positifs chez environ 70 % des patients ayant présenté une réaction IgE-dépendante aux pénicillines [9]. Cependant, des études plus récentes revoient ce chiffre à la baisse avec des TC positifs chez respectivement 22 % (PPL), 21 % (MDM), 43 % (amoxicilline), et 33 % (ampicilline) des patients ayant une histoire clinique évocatrice d'urticaire IgE-dépendante et/ou d'anaphylaxie. L'importance de la PPL et de la MDM a été récemment mise en évidence dans deux études, avec 46,7 et 85 % de réponses positives [16–17]. Ce pourcentage de réponses positives peut varier en fonction des populations étudiées, mais aussi en fonction de la date de réalisation de l'étude, et donc en fonction des habitudes de prescription. C'est ainsi que les TC à la PPL et/ou à la MDM étaient positifs, en 1990, 2000 et 2005, chez 77,7, 42,1 et 22,1 % respectivement des patients

testés [18–20]. La sensibilité des TC aux quatre déterminants (PPL, MDM, amoxicilline et ampicilline) est estimée à environ 70 %, et la spécificité de ces tests est très bonne (97 à 99 %) [19]. Actuellement, la disparition de l'allergopène pose des problèmes de diagnostic d'allergie au noyau bêta-lactame. Pour pallier à ce manque, il est recommandé de pratiquer des TC avec la benzyl-pénicilline, jusqu'à la concentration de 25 000 UI/ml en IDR.

La faible sensibilité des tests *in vitro* rend leur demande peu fréquente et peu utile. Les deux méthodes réalisables sont le dosage des IgE par *immuno-assay*, qui présente une sensibilité de 37,9 % et une spécificité de 86,7 %, et le test d'activation des basophiles par cytométrie de flux, dont la sensibilité est faible (aux alentours de 50 %), pour une bonne spécificité (93,3 %) [21]. Dans le cas de notre patiente aucun test *in vitro* n'avait été demandé.

Dans une étude, le diagnostic d'allergie aux pénicillines a été porté sur la positivité du test de provocation spécifique chez 8,4 % des patients ayant une histoire clinique évocatrice et des TC négatifs [15]. La prescription d'une pénicilline orale, dans un groupe de 568 patients ayant une histoire clinique évocatrice et des TC négatifs, a entraîné 3,2 % de réactions secondaires légères pour 2236 traitements prescrits. Parmi 27 patients qui ont réagi, 4,8 % ont réagi au premier traitement, mais neuf d'entre eux ont toléré un ou plusieurs traitement(s) ultérieur(s) par les pénicillines initialement accusées [8]. Enfin, dans une autre étude, une nouvelle prescription de pénicilline a induit une récurrence chez 1,8 % des patients ayant un antécédent de réaction de type anaphylactique, contre 0,17 % dans le groupe de sujets témoins, sans antécédent particulier [22].

Le rôle du test de provocation est d'éliminer la responsabilité du médicament devant une histoire clinique peu suggestive, d'exclure une réaction croisée entre des médicaments d'une même famille, de prouver l'existence de la responsabilité du médicament quand l'histoire clinique est suggestive, mais les TC négatifs, et de proposer une alternative thérapeutique si nécessaire. Le test de provocation ne doit pas être effectué si le patient a présenté une atteinte cutanée grave, comme, par exemple, un syndrome de Lyell ou un syndrome de Stevens-Johnson, un DRESS (« Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), une vascularite, un lupus érythémateux systémique, une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), une atteinte spécifique d'un organe, ou une réaction systémique sévère. Chez notre patiente, l'indication du test de provocation au Clamoxyl® était justifiée par la faible gravité de la réaction initiale, ne mettant pas en jeu le pronostic vital, par l'imputabilité clinique incertaine de cette réaction, et par la négativité des TC. Au vu de l'évolution ultérieure, la négativité du TPO au Clamoxyl® pourrait résulter de plusieurs facteurs, éventuellement associés :

- une exposition trop courte, limitée à une prise de 1 g de Clamoxyl® sur 24 heures, sans poursuite du traitement sur plusieurs jours ;
- l'absence de cofacteurs tels une comédication, un facteur infectieux, une fièvre, etc. ;
- et l'existence d'une faible sensibilisation.

La fausse négativité du TPO ne peut s'expliquer par une prise d'antihistaminique, un délai trop long ou trop court entre le bilan et la réaction clinique initiale, ni un protocole trop long de provocation avec des prises répétées de petites doses du médicament qui feraient ressembler le test à une accoutumance et non à une provocation [23].

Les recommandations de l'ENDA (European Network for Drug Allergy) sur la conduite pratique de la prise en charge d'un patient suspect d'avoir présenté une réaction allergique aux pénicillines est la suivante dans l'algorithme long [22] :

- effectuer les TC avec la PPL, la MDM et la benzyl-pénicilline ;
- si ce bilan est négatif, réaliser un test de provocation avec la benzyl-pénicilline ;
- et si ce test est négatif, effectuer des TC à l'amoxicilline, et, si nécessaire, avec d'autres molécules, parmi lesquelles la molécule impliquée.

Un algorithme plus court existe :

- effectuer des TC avec la PPL, la MDM, la benzyl-pénicilline, l'amoxicilline et le médicament impliqué, s'il est différent de l'amoxicilline ;
- si ce bilan est négatif, effectuer un test de provocation avec le médicament suspecté.

À la fin de cette démarche des réactions croisées ou des réactions spécifiques d'une molécule peuvent être identifiées. La positivité des TC à la PPL et/ou à la MDM, ce qui est le cas de notre patiente à sa deuxième évaluation allergologique, indique une sensibilisation certaine à toutes les pénicillines et fait suspecter l'existence de réactions croisées entre les différentes bêta-lactamines. Pour notre patiente, ce dernier point aurait demandé à être évalué par des TC et, éventuellement, des tests de réintroduction avec les céphalosporines, dont le céfuroxime. Si le test de provocation est bien toléré, le patient peut être considéré comme non allergique. Mais si l'histoire clinique est très évocatrice d'une réaction allergique, et s'il existe un intervalle de plusieurs années entre la réaction et le diagnostic, il est recommandé de réévaluer le patient selon le même protocole, quelques semaines plus tard, avant de conclure à l'absence d'allergie [20]. Notre patiente a suivi l'algorithme court et, du fait de la survenue d'une réaction légère, retardée par rapport au début du traitement, et d'une évaluation dans l'année suivant la réaction, a été considérée comme n'ayant pas présenté une réaction allergique IgE-dépendante et, de ce fait, a été autorisée à reprendre cette molécule en cas de nécessité. La survenue ultérieure d'un choc anaphylactique, lors de la prise d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, quelques mois après cette évaluation négative, et la positivité des TC à la PPL et à l'amoxicilline, indique l'existence de réactions croisées certaines entre les différentes pénicillines et contre-indique leur prescription pour l'avenir et par prudence celle des bêta-lactamines.

Avant d'autoriser la réintroduction de l'amoxicilline chez cette patiente, peut-être aurions-nous dû proposer une nouvelle réintroduction, soit selon le même protocole, soit sous forme

d'un traitement de quelques jours à dose thérapeutique, quelques semaines plus tard. Cette recommandation est fondée sur le fait que 1 à 6 % des patients peuvent se resensibiliser après nouvelle administration d'une bêta-lactamine [20]. Le taux de resensibilisation varie selon les études et la population étudiée. Les différences de résultats résultent clairement de différences d'ordre méthodologique, portant sur les protocoles suivis pour la réintroduction du médicament, la réalisation et la fréquence des TC et des tests de provocation. Il est estimé à 0,9 % chez les enfants et les adolescents [10,24] et jusqu'à 20 % chez les adultes [25]. Mais d'autres études donnent des résultats nettement inférieurs [26], de 0 % [12] à 2,5 % [27]. L'étude rapportant un risque nul de resensibilisation est intéressante de part sa méthodologie. Si elle ne concerne que 46 patients ayant une histoire clinique positive aux pénicillines mais des tests cutanés négatifs, elle se caractérise par la répétition des prises de pénicillines (trois cures de dix jours chacune) et la répétition des tests cutanés et de provocation sur un an. Pour tous les patients, la tolérance clinique a été bonne et les tests cutanés sont demeurés négatifs [12].

De notre observation, nous concluons qu'il est nécessaire d'être prudents avant d'autoriser une réintroduction médicamenteuse lorsque l'histoire clinique est évocatrice d'une réaction IgE-dépendante, même lorsque les TC et le test de provocation sont négatifs. Probablement, aurions-nous dû effectuer un bilan de contrôle (TC et, éventuellement nouveau TPO) chez notre patiente, quelques semaines ou mois après le premier bilan. Par ailleurs, le test de provocation à l'amoxicilline aurait peut-être dû être poursuivi pendant plusieurs jours, et suivi d'une nouvelle série de TC, s'il avait bien été toléré. Ce n'est qu'alors, si le bilan demeurait négatif, que l'autorisation de lui prescrire une pénicilline, en cas de nécessité, lui aurait été donnée.

Références

- [1] Pradal M, Birbaum J, Vervloet D. Allergies médicamenteuses. In: Vervloet D, Magnan A, editors. *Traité d'allergologie*. Paris: Édition Flammarion Médecine-Sciences; 2003. p. 739–73.
- [2] Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Vega JM, Mayorga C, Garcia J, et al. Allergic reactions to ampicillin. Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediate reactions. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 1425–31.
- [3] Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994;24:407–15.
- [4] Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic disease of man. *N Engl J Med* 1966;275:1115–25.
- [5] Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:2001–20.
- [6] Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnosis of drug allergy. *Rev Mal Respir* 2002;19:260–2.
- [7] Blanca M, Torres MJ, Garcia JA, Romano A, Mayorga C, de Romon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:918–24.
- [8] Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1111–5.
- [9] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson Jr. NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456–63.
- [10] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137–43.
- [11] Sogn DD, Evans R, Shepard GN, Gasale TB, Condemi J, Greenberger PA. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test predictive value of skin testing with collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalised adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025–32.
- [12] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162:822–6.
- [13] Blanca M, Vega JM, Garcia JA, Carmona MJ, Terrados S, Avila MJ, et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of incidence in subjects allergic to betalactams. *Clin Exp Allergy* 1990;20: 475–7.
- [14] Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-Garcia JA, Juarez C, et al. Controlled administration of penicillin with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:270–6.
- [15] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001–6.
- [16] Bousquet JP, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of betalactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1314–6.
- [17] Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuc-kovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:341–7.
- [18] Blanca M, Vega JM, Garcia JA, Carmona M, Terrados S, Avila M, et al. Allergy to amoxicillin with good tolerance to other penicillins. Study of the incidence in patients allergic to betalactams. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:471–5.
- [19] 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.
- [20] Torres MJ, Blanca M, de Weck A, Fernandez J, Demoly P, Romano A, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–2.
- [21] Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277–86.
- [22] Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:764–70.
- [23] 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.
- [24] Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:76–81.
- [25] Parker PJ, Parrinello JT, Condemi JJ, Rosenfeld SI. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999;88:213–7.
- [26] Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: Multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1111–5.
- [27] Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez-Alzamora F. Booster responses in the study of allergic reactions to betalactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1966;6:30–5.