



Mise au point

Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités

Allergy to betalactams: Myth and realities

A. Chaabane^{a,*}, K. Aouam^a, N.A. Boughattas^a, M. Chakroun^b

^a Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine, rue Avicenne, 5019 Monastir, Tunisie

^b Service de maladies infectieuses, CHU Fattouma-Bourguiba, Monastir, Tunisie

Reçu le 8 octobre 2007 ; accepté le 9 septembre 2008

Résumé

Les réactions allergiques aux pénicillines ont été rapportées au décours immédiat de leur commercialisation. La description croissante et fréquente de réactions anaphylactiques aux pénicillines dénote un problème de santé publique. Cinquante ans plus tard, l'hypersensibilité aux bêtalactamines représente la cause la plus fréquente des réactions médicamenteuses. L'hypersensibilité aux bêtalactamines peut être immédiate, ou retardée, selon le délai entre la prise médicamenteuse et les symptômes. Les tests cutanés (prick-test, test intradermique et patch-test) sont les méthodes diagnostiques les plus sensibles. L'exploration in vitro basée sur la quantification des IgE aux bêtalactamines par des techniques immunoenzymatiques (Fluorescent Enzyme Immunoassay [FEIA]), peut être utile pour identifier les faux négatifs au tests cutanés. Le test de provocation médicamenteuse est le moyen le plus fiable, toutefois sa réalisation nécessite des précautions particulières vu le risque pouvant y être lié. Afin de fournir une approche pratique de l'évaluation de l'hypersensibilité aux bêtalactamines, des algorithmes sont actuellement disponibles aussi bien pour les réactions immédiates que retardées. Ils sont fondés sur l'histoire clinique d'allergie, les tests cutanés, le FEIA et le test de provocation au médicament suspect. Enfin, des réactions croisées au sein des bêtalactamines, essentiellement entre les pénicillines et les céphalosporines, ont été rapportées, leur fréquence était longtemps surestimée. Des études récentes montrent que ces réactions demeurent rares, mais l'administration des céphalosporines aux patients ayant une histoire clinique d'allergie aux pénicillines nécessite la réalisation des tests cutanés aux déterminants des pénicillines, le médicament suspect et la céphalosporine à prescrire.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic reactions to penicillins have been reported since the 1950s, shortly after their introduction as therapeutic agents. An increasing number of reported anaphylactic reactions and other adverse effects proved this to be a serious public health problem. Fifty years later, betalactam-induced hypersensitivity is the most frequent cause of drug reaction and has been the source of a great number of publications. Clinically, betalactam-induced allergic reactions may be immediate or non-immediate according to the time interval between drug intake and the occurrence of symptoms. The diagnosis of betalactam hypersensitivity is based on skin tests methods, in vitro tests and drug provocation test. There are three classical methods for skin testing: prick, intradermal, and patch. These tests are still the most sensitive techniques. In vitro tests, mainly based on the quantification of IgE antibodies to betalactams by immunoassay (Fluorescent Enzyme Immunoassay [FEIA]), may sometimes yield useful complementary information. Drug provocation tests must be performed with the required caution and the adequate indication. Algorithms are available for both immediate and non-immediate reactions to provide a practical approach for patient evaluation. They are based on the following data: clinical history, skin tests, FEIA, and drug provocation tests. Finally, cross reactivity between betalactams has been reported, especially between penicillins and cephalosporins. Their frequency was long over-estimated, but recent evidence, indicates that cross reactivity between betalactams has become rare. Administration of cephalosporins in patients with a history of penicillin allergy requires performing skin testing with penicillin, the probably allergenic drug, and the cephalosporin to be prescribed.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Bêtalactamines ; Test de provocation

Keywords: Betalactams; Hypersensitivity; Skin tests; Drug provocation test

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : amelchb@yahoo.fr (A. Chaabane).

1. Introduction

Les réactions d'hypersensibilité (HS) aux bêta-lactamines (BL) ont été décrites peu de temps après la commercialisation des pénicillines puis avec les autres groupes de BL aussitôt mis sur le marché. Il est classiquement admis que près de 10 % des sujets traités par les BL rapportent des réactions suspectes allergiques [1–3]. Ces réactions représentent 25 à 45 % de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux présumés allergiques, devançant ainsi nettement toutes les autres classes médicamenteuses [4,5]. Cependant, il est actuellement démontré que plus que 80 % des sujets présumés allergiques aux pénicillines ne le sont pas réellement [1–3,6,7].

La surestimation des réactions d'HS aux BL expose au recours fréquent à d'autres alternatives thérapeutiques pouvant être source d'altération de l'écologie bactérienne, de dépenses plus coûteuses et d'effets indésirables graves. Ainsi, un diagnostic objectif de l'HS aux BL s'avère indispensable, d'une part, pour ne pas priver un patient d'une ou de plusieurs molécules alors qu'il y est parfaitement tolérant et, d'autre part, pour ne pas passer à côté d'une authentique HS susceptible de mettre en jeu le pronostic vital lors de la réadministration du médicament suspect.

Nous allons à travers cette présente revue, détailler les aspects sémiologiques, les mécanismes étiopathogéniques, les manifestations cliniques ainsi que les approches diagnostiques de l'HS aux BL.

2. Structures chimiques des bêta-lactamines (Fig. 1)

Les BL constituent une vaste famille d'antibiotiques. Elles partagent une structure commune qui comprend de façon constante un cycle bêta-lactame et, pour la plupart d'entre elles, un second cycle. Ainsi, en fonction des cycles et des chaînes latérales associées, on distingue :

- les pénicillines, également appelées pénames : les molécules de ce groupe comportent un noyau thiazolidine à côté du cycle bêta-lactame. Selon la nature des chaînes latérales, on dis-

tingue : les pénicillines G, les pénicillines M et les pénicillines A ;

- les céphalosporines : les molécules de ce groupe possèdent un noyau thiazine associé au cycle bêta-lactame ;
- les carbapénèmes : leur noyau de base associe un cycle bêta-lactame à un noyau pénème. On distingue l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème ;
- les monobactames : le noyau est limité au cycle bêta-lactame. Seul l'aztréonam est à l'heure actuelle utilisé en clinique humaine ;
- les clavames : leur représentant est l'acide clavulanique.

À l'exception des clavames, toutes les BL possèdent une ou plusieurs chaînes latérales reliées au noyau bêta-lactame. Les chaînes latérales peuvent être similaires, voire identiques pour des membres de classes différentes, ce qui expliquerait l'existence de réactions croisées entre molécules de familles différentes [8,9].

3. Épidémiologie de l'hypersensibilité aux bêta-lactamines

L'HS aux BL est l'HS la plus rapportée dans la littérature. Toutefois, la prévalence réelle des réactions allergiques aux BL dans la population générale reste inconnue en raison de l'absence pour longtemps de moyens diagnostiques objectifs. La fréquence des patients ayant une histoire clinique d'allergie à la pénicilline varie de 1 à 10 % selon les études [1–3,6,7]. La pénicilline G a été longtemps considérée comme la BL la plus pourvoyeuse de réactions allergiques. Toutefois, des données récentes suggèrent que l'amoxicilline (AX) est de plus en plus impliquée en raison de l'inversion de la tendance de prescription en sa faveur [4,10].

La majorité des réactions présumées allergiques aux BL sont des réactions cutanées. Les plus fréquemment rapportées étant les rashes maculopapuleux dans 2,5 à 9,5 % des traitements notamment par l'ampicilline (AP) et l'AX, les rashes maculopapuleux représentent ainsi près de 75 % des réactions présumées allergiques aux BL, viennent ensuite les réactions évoquant une HS immédiate avec principalement l'urticaire et l'œdème de Quincke [5,11–14]. Le choc anaphylactique survient dans 0,2 % des cas avec une mortalité de 0,02 % [6,15]. On estime, toutefois, que le nombre de décès secondaire à une réaction anaphylactique aux BL représente 75 % des chocs mortels d'origine médicamenteuse [16].

Quoi qu'il en soit, il est aujourd'hui admis que plus de 80 % des sujets présumés allergiques aux pénicillines ne le sont pas réellement puisqu'ils les tolèrent ultérieurement, ce qui implique une surestimation de la fréquence de l'HS aux BL. Il demeure, par conséquent, impératif d'avoir recours à des moyens diagnostiques objectifs afin d'évaluer cette fréquence de façon précise.

4. Facteurs de risque de l'hypersensibilité aux bêta-lactamines

Le terrain atopique n'augmente pas le risque de réactions allergiques aux pénicillines. Bien que certaines ethnies aient

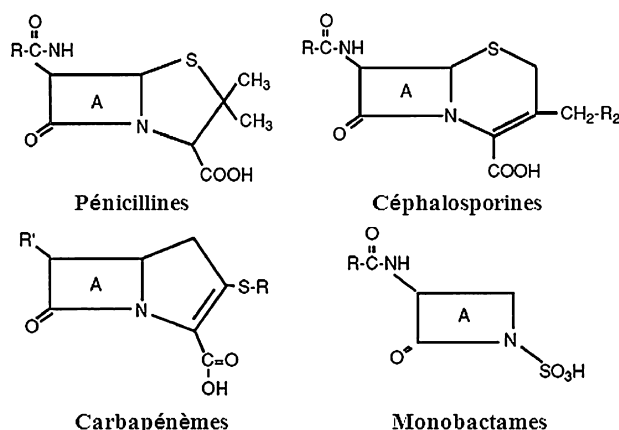


Fig. 1. Structure chimique des bêta-lactamines.
Chemical structure of betalactams.

une prédisposition aux accidents allergiques médicamenteux, ceux dus aux BL ne semblent pas être liés aux phénotypes HLA [12,13,15,17]. D'après une étude réalisée à propos du contrôle génétique des réactions immunitaires secondaires aux BL, l'origine ethnique n'affecte pas l'incidence de survenue de ces réactions [15]. Bien que ces réactions semblent être plus fréquentes chez l'adulte entre 20 et 49 ans, les âges extrêmes ne sont pas épargnés. Enfin, les réactions d'HS aux BL ne semblent pas être plus fréquentes chez les patients ayant reçu antérieurement ces molécules. En effet, Rudolph et Price [18] n'ont pas noté de différence significative entre les patients qui n'ont jamais reçu de pénicillines (0,87 %) et ceux qui en ont reçu antérieurement (0,6 %). Toutefois, la présence de certaines maladies sous-jacentes (le syndrome d'immunodéficience acquise, la mononucléose infectieuse et la mucoviscidose) [11,19] et la voie d'administration préconisée pour les BL semblent être prédisposant à la survenue des réactions d'HS. En effet, il est suggéré que ces dernières sont plus fréquentes et sévères importantes lorsque le médicament est administré par voie parentérale [15].

5. Manifestations cliniques de l'hypersensibilité aux bêtalactamines

Les réactions d'HS aux BL peuvent revêtir tous les types de la classification de Gell et Coombs [20].

5.1. Réactions d'hypersensibilité immédiate (type I)

Elles sont dues à l'interaction de l'antigène ou haptène (produit de dégradation du médicament) avec les immunoglobulines E (IgE) fixées sur la membrane des mastocytes ou des cellules basophiles, et à la libération d'histamine et d'autres amines vasoactives. Elles surviennent dans les 30 minutes qui suivent l'administration du médicament. Les principales manifestations, diversement associées, sont des nausées et vomissements, une douleur abdominale, un œdème laryngé, un bronchospasme, une éruption érythémateuse papuleuse et prurigineuse, une hypotension, une arythmie et un collapsus. Le choc anaphylactique survient dans les secondes à minutes suivant l'ingestion ou l'administration parentérale de la molécule.

5.2. Réactions cytotoxiques IgG dépendantes (type II)

Se manifestent par une fièvre isolée ou associée à une atteinte hématologique telle une anémie hémolytique, une neutropénie, une éosinophilie ou une thrombopénie.

5.3. Réactions d'hypersensibilité à complexes immuns (type III)

C'est une réaction cutanée systémique d'HS survenant après une période de latence de quatre à 12 jours correspondant au délai de production des anticorps. Elle se caractérise par un prurit, suivi d'un érythème au point d'injection de l'antibiotique et de manifestations systémiques :

une fièvre, une éruption cutanée, des arthrites et des adénopathies. Les manifestations systémiques sont liées aux IgG, alors que les IgE et l'activation des mastocytes et des basophiles par le complément sont à l'origine des lésions cutanées.

5.4. Réactions d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (type IV)

Elles sont observées 72 heures après la prise médicamenteuse. Elles résultent de l'activation de lymphocytes T cytotoxiques. La manifestation la plus fréquente est une éruption morbiliforme prurigineuse, souvent bénigne. Exceptionnellement, certaines manifestations graves telles un syndrome de Stevens-Johnson, une épidermolyse nécrotique et toxique ou une dermite exfoliative peuvent survenir.

Par ailleurs, en 1966, Levine [21] a proposé une classification des réactions d'HS basée sur le délai d'apparition de la réaction et qui reste valable à ce jour. La réaction immédiate survient dans l'heure qui suit l'administration du médicament, la réaction retardée apparaît au moins 72 heures après la prise médicamenteuse et une réaction constatée entre la première heure et 72 heures est dite « accélérée ».

6. Déterminants antigéniques des bêtalactamines

Les réactions immédiates sont la conséquence clinique d'un mécanisme d'HS nécessitant un premier contact avec l'allergène (réponse primaire) responsable de la production d'anticorps spécifiques et d'une mémoire immunitaire. Une seconde rencontre avec l'allergène (réponse secondaire) est à l'origine des manifestations cliniques.

La plupart des BL sont de faible poids moléculaire. À ce poids, la molécule n'est pas immunogène. Pour qu'une sensibilisation vis-à-vis de la molécule se produise, il faut qu'elle se lie à une protéine porteuse. Les BL ont la possibilité, après l'ouverture du cycle bêtalactame, de se conjuguer aux protéines, donnant ainsi naissance aux déterminants « majeurs » (benzyl-pénicilloyl), qui représentent plus de 90 % des métabolites des BL. L'ouverture du noyau thiazolidique (pénicillines) permet la formation des déterminants « mineurs » (benzylpénicilloate, benzylpénilloate, acides pénaldique, pénicillénique, pénicillanique...) [10,13,22,23].

Les déterminants antigéniques mineurs sont à l'origine de réactions médiées par les IgE et seraient les principaux responsables d'accidents allergiques sévères et immédiats. Les déterminants majeurs, quant à eux, sont responsables des réactions accélérées [24,25].

Par ailleurs, il a été suggéré par des études récentes que les chaînes latérales sont tenues pour responsables d'une grande fréquence de réactions d'HS aux BL. Ces chaînes latérales peuvent avoir la même structure pour deux ou plusieurs BL et sont ainsi susceptibles d'induire des réactions allergiques croisées [25–27]. Pour les BL, autres que pénicillines, les données inhérentes à l'individualisation des déterminants antigéniques demeurent insuffisantes et aléatoires [10,28–32].

7. Moyens diagnostiques de l'hypersensibilité aux bêtalactamines

Si les algorithmes de pharmacovigilance essentiellement basés sur l'histoire clinique et l'examen physique, ont indéniablement aidé à prouver ou non la relation de cause à effet entre un évènement et une prise médicamenteuse, certaines insuffisances ont constitué la rançon de leur valeur prédictive. Le recours à des moyens plus objectifs s'est donc avéré indispensable pour le diagnostic précis de l'HS médicamenteuse. En effet, une étude récente a démontré chez 677 patients que la sensibilité et la spécificité de ces algorithmes de pharmacovigilance était respectivement de 10,3 et 76,9 % [33].

La nécessité du diagnostic précis de l'HS médicamenteuse a sollicité l'intérêt de nombreuses équipes scientifiques pour la mise au point de moyens fiables et objectifs permettant d'établir d'une manière rigoureuse le diagnostic de l'HS médicamenteuse. La naissance d'un groupe de réflexion européen (European Network for Drug Allergy [ENDA]) sur la question a été d'un apport considérable dans la compréhension des mécanismes et la mise en vigueur de méthodes diagnostiques standardisées de l'HS médicamenteuse.

À l'image de toute allergie médicamenteuse, le diagnostic de l'HS aux BL repose sur deux principales voies d'exploration :

- les explorations in vivo représentées par les tests cutanés et le test de provocation médicamenteuse dont l'application se fait selon des algorithmes clairement établis ;
- les explorations in vitro :
 - la détection des IgE spécifiques par les méthodes immunoenzymatiques, le test d'activation des basophiles, le test de transformation lymphoblastique...

Ces moyens sont d'un apport crucial pour la confirmation diagnostique de l'HS aux BL dans la mesure où ils permettent, d'une part, d'enrichir la pharmacopée d'un grand nombre de patients d'une classe médicamenteuse hautement importante et dont ils sont empiriquement privés et, d'autre part, d'authentifier une éventuelle HS et de préconiser ainsi l'éviction définitive de la molécule responsable.

7.1. Les explorations in vivo

7.1.1. Les tests cutanés

Ces tests ont pour but d'étudier la réponse de la peau mise au contact de l'allergène. Ils explorent les réactions d'HS immédiate et tardive.

Certaines conditions sont nécessaires pour la réalisation de ces tests [3,23,34,35] :

- ils doivent être réalisés en l'absence de prise médicamenteuse pouvant interférer avec le résultat du test (antihistaminiques, bêtabloquants, antidépresseurs tricycliques) ;
- les dilutions doivent être fraîchement préparées (moins de deux heures avant le test). Elles se font dans du sérum physiologique à 9 % ou sérum physiologique phénolé (0,5 % phénol dans 0,9 % du sérum physiologique) ;

- une surveillance en milieu hospitalier doit être envisagée pendant au moins six heures après et surtout en cas d'exploration d'une réaction anaphylactique ;
- la positivité du test doit être interprétée par rapport à un témoin positif (histamine à 10 mg/ml ou codéine phosphate 9 %) et un témoin négatif (diluant du médicament) dont la positivité doit faire évoquer un dermographisme.

Pour les pénicillines, les tests cutanés sont bien standardisés utilisant les déterminants majeurs et mineurs des pénicillines. Le déterminant majeur a été couplé chimiquement à une protéine porteuse (la polylysine) pour former le complexe immunogène, pénicilloyl-polylysine (PPL). Les déterminants mineurs libérés au cours du métabolisme des pénicillines sont labiles et ne peuvent être utilisés sous cette forme pour les tests. Ainsi, le mélange de benzylpénicilline, benzylpénicilloate et de benzylpénilloate ou mélange de déterminants mineurs (MDM), est-il utilisé. Pour les autres BL, ces tests font appel à la forme native du médicament [3,23,34–36].

7.1.1.1. Le prick-test. Il consiste à l'application du médicament suspect sur une partie de la peau (en général face antérieure de l'avant bras ou du bras) et d'effectuer une micropiqûre au moyen d'un petit bâton muni à une extrémité d'une pointe de l'ordre du millimètre qui sera enfoncée à la partie superficielle de la peau au travers de l'allergène appliqué. La lecture se fait 15 à 20 minutes après. La positivité du prick-test se traduit par un érythème de 4 à 20 mm localisé et surtout une papule de plus de 3 mm traduisant la sensibilisation des cellules de la peau à l'allergène testé. La positivité est cotée en croix [23,34,35].

7.1.1.2. Les tests intradermiques. En cas de négativité, les prick-tests sont complétés par des tests intradermiques qui consistent à injecter au niveau de l'avant bras au moyen d'une seringue et d'une fine et courte aiguille une petite quantité (0,02 à 0,05 ml) de la solution médicamenteuse diluée. La lecture du test est effectuée au bout de 15 à 20 minutes. L'application de cette technique nécessite les mêmes conditions de réalisations des prick-tests. La réaction est considérée positive s'il se produit une augmentation de la taille de la papule érythémateuse de 2 à 3 mm par rapport au témoin négatif. Une lecture 24 à 48 heures après est justifiée si la chronologie n'est pas précise et si l'évènement n'est pas de type HS immédiate [23,34,35].

La réactivité observée au niveau de la peau tant par les prick-tests que les tests intradermiques disparaît souvent dans l'heure qui suit l'application.

7.1.1.3. Les tests épicutanés ou patch-tests. Les patch-tests sont de recours pour le diagnostic des dermites de contact d'origine médicamenteuse et pour investiguer les réactions d'HS tardive. Les produits à tester sont appliqués sur le dos à l'aide d'un dispositif permettant de maintenir le contact entre la peau et le médicament pendant 48 heures. La lecture des tests se fait après 48 à 72 heures (parfois 96 heures et même davantage). La positivité se traduit par la présence d'érythème, d'œdème, de vésicule en regard du médicament appliqué. Durant la période

d'application du patch-test, le dispositif collé au dos ne doit être ni mouillé ni enlevé [34,35].

7.1.2. Sensibilité des tests cutanés

La littérature médicale s'est enrichie ces dernières années par la publication de plusieurs études ayant permis d'évaluer la sensibilité des tests cutanés aux BL. Si la sensibilité des tests cutanés en matière de réactions immédiates a été clairement établie, les données inhérentes à l'exploration des réactions tardives restent insuffisantes et aléatoires.

Ainsi, entre les années 1963 et 1992, plusieurs essais cliniques, incluant plus de 20 000 sujets, ont montré que la sensibilité des tests cutanés en matière de diagnostic des réactions immédiates varie de 96 à 99 % [1,37]. Ces données ont été retrouvées dans des études plus récentes [2,6,23,36–39]. Concernant les réactions d'HS retardée, les données demeurent moins exhaustives [40,41]. Romano et al. [42] ont montré que parmi 64 patients ayant un test cutané négatif à l'AX et à l'AP, un seul a présenté une réaction d'HS.

7.1.3. Spécificité des tests cutanés

Contrairement à la sensibilité, la spécificité des tests cutanés est difficilement appréciable pour des considérations éthiques devant la crainte de réintroduire la molécule vis-à-vis de laquelle, le test cutané était positif. Il est tout de même estimé que s'agissant de réactions immédiates, la spécificité des tests cutanés aux BL varie de 50 à 62 % [1,6,36,39]. Pour les réactions tardives, les tests cutanés seraient spécifiques à 62 % pour les pénicillines [28].

7.1.4. Resensibilisation

Un sujet allergique aux BL peut en devenir progressivement tolérant avec la possibilité de resensibilisation ultérieure. Ainsi, chez un patient ayant une histoire clinique d'allergie aux BL avec une exploration négative, une réévaluation moyennant la même procédure au bout de deux à quatre semaines serait nécessaire pour la détection d'une éventuelle resensibilisation médicamenteuse. À défaut d'étude prospective, la fréquence exacte de resensibilisation aux BL demeure indéterminée. Toutefois, il est estimé que près de 1 à 16 % des sujets peuvent développer une resensibilisation après réadministration multiples des BL [39,43–47]. Cette variabilité de pourcentage est due à des différences épidémiologiques (population d'étude) et chronologiques (délai de réalisation des explorations par rapport aux manifestations cliniques) ainsi que le nombre et le mode de l'administration médicamenteuse.

7.1.5. Tolérance des tests cutanés aux bêtalactamines

Avec un recul jugé suffisant, les tests cutanés aux BL sont aujourd'hui considérés anodins et sans gravité. En effet, après leur réalisation, la fréquence de survenue des réactions systémiques allant des simples éruptions cutanées aux réactions anaphylactiques, varie de 0,1 à 2 % chez les patients ayant une histoire d'allergie aux BL et de 0,7 à 9,4 % pour ceux avec tests cutanés positifs [1,2,4,48,49]. Cliniquement, ces réactions peuvent simuler l'évènement initial, mais souvent moins

intenses. Plus l'intervalle entre l'évènement initial et la réalisation des tests cutanés est long, plus faible est le risque de survenue des réactions systémiques. Ces réactions sont plus fréquentes chez les sujets avec une histoire d'HS immédiate, surtout les réactions anaphylactiques [48].

7.1.6. Test de provocation

La sensibilité des tests cutanés aux BL n'est jamais de 100 % même si l'on utilise tous les déterminants antigéniques disponibles et seule la réadministration du médicament incriminé permet de confirmer l'HS médicamenteuse. Ainsi, le recours au test de provocation médicamenteuse a pour objectif d'innocenter la bêtalactamine incriminée plutôt que d'en confirmer la responsabilité. Il consiste à administrer par voie systémique au patient la molécule suspecte, ou une aminopénicilline si le médicament incriminé est inconnu, à intervalle fixe (30 à 60 minutes) et à posologies croissantes jusqu'à une dose cumulée finale correspondant à la posologie thérapeutique quotidienne [23,28]. Pour des raisons éthiques, la réalisation des tests de provocation aux BL nécessite l'hospitalisation après consentement éclairé du patient. Durant le test, une surveillance médicale de l'état hémodynamique, respiratoire et cutané est nécessaire. En cas de survenue de réaction d'HS à la bêtalactamine testée, l'utilisation ultérieure de cette molécule doit être formellement contre-indiquée.

7.2. Tests in vitro

Des tests in vitro peuvent être éventuellement de recours, notamment pour le diagnostic des réactions d'HS immédiate aux BL. L'avantage de ces méthodes par rapport aux tests cutanés et au test de provocation médicamenteuse est l'absence de risque pour le patient. Cependant, ces explorations sont plus coûteuses et moins sensibles que les tests in vivo.

7.2.1. Détection des IgE spécifiques aux déterminants des BL

Plusieurs méthodes ont été décrites, les plus utilisées et validées étant le Radio-Allegro-Sorbent Assay Test (RAST) et la Fluorescent Enzyme Immuno Assay (FEIA). La FEIA est de plus en plus utilisée, son principe est de coupler le médicament à tester à un dérivé fluorescent et de l'incuber avec le sérum du patient contenant les IgE spécifiques. Toutefois, l'utilisation de cette méthode pour le diagnostic d'allergie aux BL est limitée puisqu'elle n'est disponible que pour un nombre restreint de molécules (AX, AP, pénicilline G, V et le cefaclor). La sensibilité de cette méthode varie de 40 à 74 % avec une spécificité de 85 à 100 % [13,23].

7.2.2. Étude des marqueurs de l'inflammation (histamine et tryptase)

La quantification des médiateurs de l'inflammation libérés suite à l'activation des mastocytes et des cellules basophiles n'a de valeur diagnostique que pendant la phase aiguë de la réaction d'HS. Deux médiateurs ont été bien évalués : l'histamine et la tryptase. L'histamine ne peut être détectée que quelques minutes après la réaction du fait de son métabolisme rapide en

N-méthyl-histamine non spécifique de l'HS. La tryptase est une enzyme libérée uniquement par les mastocytes et ne peut être par conséquent dosée qu'en début de réaction médicamenteuse [23].

7.2.3. Test d'activation des basophiles

La méthode de *flow cytometric basophil activation test* (FAST ou BASOTEST) est récemment décrite. Elle se base sur la quantification des cellules basophiles en évaluant le flux cytométrique des IgE ou de son récepteur CD63 à la surface cellulaire. La sensibilité de cette méthode est de 50 % avec une spécificité de 93 % [23].

7.2.4. Test de transformation lymphoblastique

Cette méthode se base sur l'évaluation de la prolifération lymphocytaire qui traduit la sensibilisation des cellules T vis-à-vis du médicament testé. Ce test semble être intéressant pour le diagnostic de l'HS aux pénicillines, notamment en cas de réactions retardées avec une sensibilité et une spécificité respectives de 74 et 85 % [28,41].

8. Démarche diagnostique de l'hypersensibilité aux BL

8.1. Quand réaliser le bilan allergologique ?

8.1.1. Cas de l'hypersensibilité immédiate

On estime que la période optimale pour effectuer le bilan allergologique se situe entre la sixième semaine et le sixième mois après la réaction. En effet, les résultats de diverses études suggèrent que les explorations ne devraient pas être effectuées trop tôt après la réaction vu qu'une sensibilisation est détectable chez 90 % des individus, au cours ou au décours immédiat d'un traitement bien toléré par les BL [5,23,34,35]. Cette sensibilisation serait non pathogène et transitoire. Ces mêmes études montrent que chez les patients authentiquement allergiques, le taux de sensibilisation, très faible au décours de la réaction, augmente progressivement, pour atteindre son maximum trois à six mois plus tard. Il ne faut pas non plus attendre trop longtemps compte tenu du taux annuel de négativation des tests cutanés (10 à 15 %) et de la normalisation du taux des IgE spécifiques (≥ 50 %) [5].

8.1.2. Cas de l'hypersensibilité retardée

On manque actuellement de recul pour déterminer avec certitude la période optimale pendant laquelle il faut effectuer le bilan d'HS retardée aux BL. Des résultats récents suggèrent que les réactions retardées sont beaucoup plus durables que les réactions immédiates et peuvent être détectées plusieurs années après l'évènement. Cependant, il est préférable d'effectuer le bilan dans un délai raisonnable (deux à trois ans) et ce afin de conserver des données anamnestiques fiables [5,28,41,50].

8.2. Règles de réalisation du bilan allergologique

Les modalités de réalisation des tests cutanés et du test de provocation orale ont été longtemps aléatoires et empiriques et

ce n'est que récemment que l'ENDA a standardisé ces pratiques et a émis les règles suivantes [34] :

- les prick-tests doivent être systématiquement effectués et en cas de négativité, les tests intradermiques à concentrations progressivement croissantes sont de recours ;
- si les tests cutanés sont négatifs, et si le médicament utilisé est différent de la pénicilline G, il faut réaliser le test cutané avec la forme native du médicament suspect. En effet, une réaction spécifique à une chaîne latérale des aminopénicillines n'est objectivée que par des tests cutanés spécifiques à l'AP et l'AX [14] ;
- les concentrations maximales adoptées pour les prick-tests et les tests intradermiques sont bien définies. Ces concentrations sont indiquées dans le **Tableau 1** ;
- en général, il est recommandé de commencer par des dilutions au centième, puis au dixième de la concentration maximale. Pour les réactions graves et les patients à risque de développer une anaphylaxie, il est prudent de débiter les tests cutanés à des concentrations plus faibles (la première dilution serait d'un millièmme) ;
- les tests cutanés avec PPL identifient en général la majorité des patients sensibilisés. Cependant, il existe des sensibilisations dans près de 10 % aux MDM uniquement ;
- un test cutané positif au MDM isolé contre-indique une réintroduction en raison d'un risque élevé de survenue d'un choc anaphylactique ;
- la négativité des tests n'exclut pas la réalité d'une réaction allergique et peut justifier la réalisation d'un test de provocation ;
- le protocole du test de provocation orale proposé par l'ENDA se base sur l'administration de doses croissantes du médicament, avec un intervalle d'au moins de 30 à 60 minutes entre chacune. La benzyl-pénicilline est administrée en intramusculaire à 10^4 , 10^5 et 5×10^5 UI/ml (dose cumulative $< 10^6$ UI/ml). L'AX est administrée par voie orale à dose de 1–5, 50–65, 100–150, 250–300, 400–800 mg (dose cumulative < 1 g).

8.3. Algorithmes diagnostiques

Depuis l'identification des moyens d'exploration de l'HS aux BL, plusieurs algorithmes détaillant la démarche diagnostique

Tableau 1

Concentrations maximales recommandées pour les prick-tests et les tests intradermiques aux bêta-lactamines (ENDA/EACI) [23].

Maximal concentrations recommended for prick and intradermal tests to beta-lactams (ENDA/EACI) [23].

Produit à tester (haptène)	Concentration maximale acceptée
PPL	5×10^{-5} mmol/l
MDM	2×10^{-2} mmol/l
Amoxicilline, ampicilline, amoxicilline + acide clavulanique	20–25 mg/ml
Céphalosporines (cephalotine, cefamandole, cefuroxime, ceftazidime, céfotaxime, ceftriaxone)	1–2 mg/ml

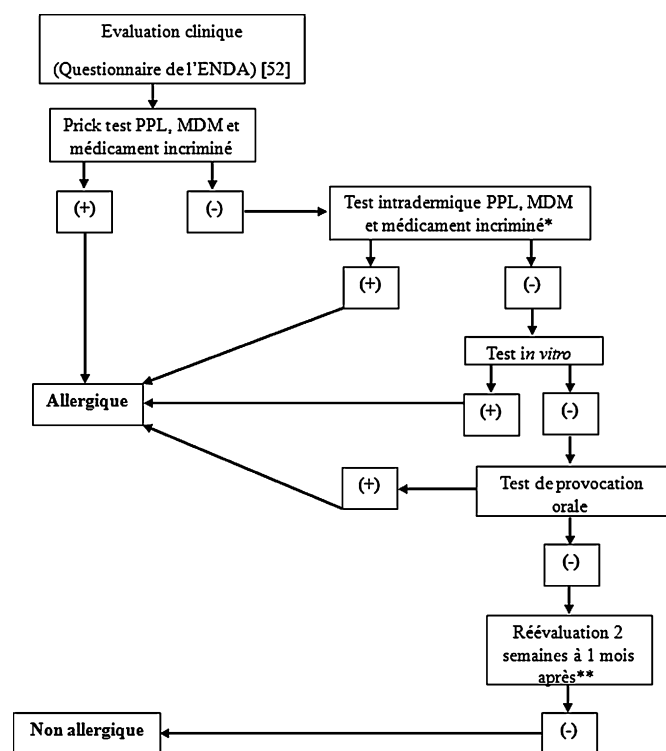


Fig. 2. Algorithme court d'exploration des réactions d'HS immédiates aux BL [23]. * Si la chronologie est inconnue ou si la lecture des réactions retardées est incertaine. ** Si l'histoire clinique est positive avec une réaction retardée surtout si réaction sévère ou pas d'autre étiologie pouvant expliquer la symptomatologie observée.

Short algorithm for immediate HS reactions to BL [23].

ont été publiés. Ces différents algorithmes ont été par la suite standardisés par l'ENDA et sont actuellement clairement validés. Trois algorithmes sont à l'heure actuelle adoptés : deux concernent les réactions immédiates et un autre relatif aux réactions retardées (Fig. 2–4).

Pour l'exploration des réactions d'HS immédiate, l'ENDA a proposé deux algorithmes diagnostiques : l'un est court, l'autre est long. Ils reposent tous les deux sur l'histoire clinique, les tests cutanés aux déterminants antigéniques de la benzylpénicilline et aux médicaments suspects, les tests *in vitro* et le test de provocation orale. L'algorithme court permet de confirmer ou infirmer rapidement une HS non sélective aux BL. Néanmoins, l'algorithme long est réalisé en deux temps et permet de cerner la molécule responsable quand il s'agit d'une HS sélective [23].

L'algorithme des réactions d'HS retardée aux BL se base sur trois étapes moyennant les patch-tests, les tests intradermiques et éventuellement le test de provocation orale. La première évaluation (20 minutes après le test) permet d'éliminer une éventuelle réaction immédiate. Le diagnostic d'HS retardée ne se conçoit qu'à la suite de deux lectures retardées (au troisième et au cinquième jour du test) [28].

9. Les réactions croisées

Les réactions croisées ont été notoirement décrites entre les différentes BL. Elles seraient secondaires à certaines homolo-

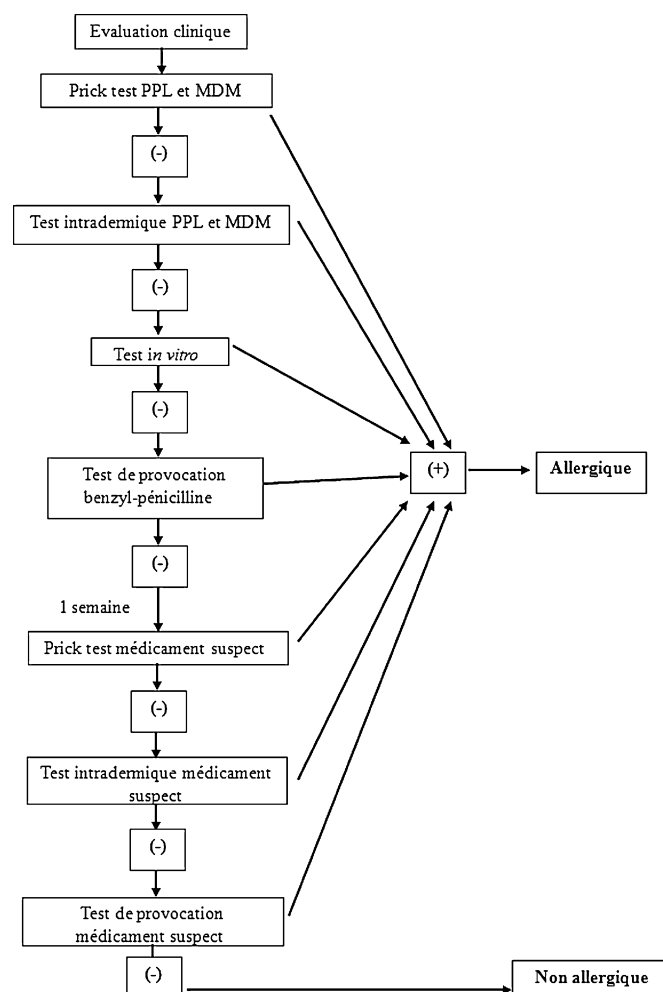


Fig. 3. Algorithme long d'exploration des réactions d'HS immédiates aux BL [23].

Long algorithm for immediate HS reactions to BL [23].

gies structurales entre différentes molécules. En effet, à côté du noyau bêta-lactame, la chaîne latérale est commune pour certaines molécules. L'HS croisée entre les BL concerne, en général, les réactions immédiates médiées par les IgE. En effet, ce type d'évènement risque d'être plus grave avec éventuellement une mise en jeu du pronostic vital lors de l'exposition à une molécule ayant un pouvoir antigénique similaire à celui du médicament initialement impliqué. Pour les réactions retardées, le risque de réaction croisée semble être moins important [51,52].

9.1. Allergie croisée pénicilline G/pénicilline A

En 1988, Blanca et al. [53] ont rapporté des patients ayant développé des réactions anaphylactiques à l'AX, mais qui ont parfaitement toléré la prise de benzyl-pénicilline. Ces patients avaient des tests cutanés négatifs aux PPL et MDM avec des IgE spécifiques dirigées contre l'AX. Plus récemment, des allergies spécifiques à l'AP et à l'AX ont été également rapportées. Grâce aux techniques immunoenzymatiques, il a été démontré que les IgE dirigées contre l'AX et l'AP sont spécifiques de la chaîne latérale, alors que les IgE vis-à-vis des benzylpénicilline sont

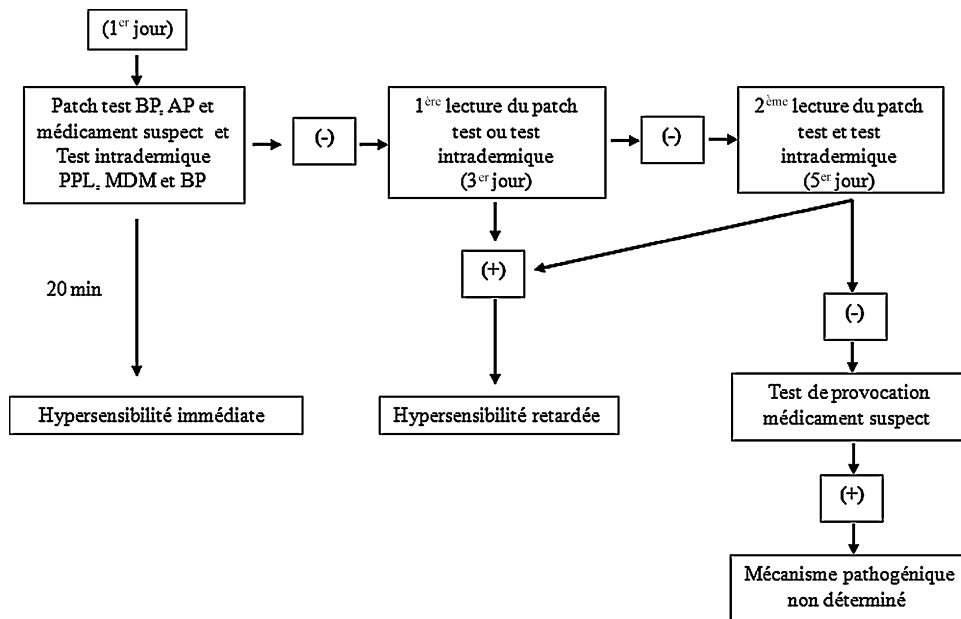


Fig. 4. Algorithme d'exploration allergologique in vivo des réactions HS non-immédiates aux BL [28].

Algorithm for the in vivo allergologic testing of non-immediate HS reactions to BL [28].

spécifiques du noyau [54,55]. Ainsi, l'allergie à l'AX et à l'AP ne peut pas être diagnostiquée par les tests conventionnels aux PPL et MDM et semble donc indispensable de tester l'AX et l'AP elles-mêmes [14].

9.2. Allergie croisée pénicillines/céphalosporines

Il a été longtemps admis que la probabilité de survenue de réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines est de l'ordre de 10 à 15 % [6,27,30]. Ces constatations ont émané d'études rétrospectives où le diagnostic objectif d'HS n'a pas été formellement établi. Récemment, Kelkar et Li [56] ont montré que la probabilité de survenue d'une réaction d'HS au décours de l'administration d'une céphalosporine chez des sujets ayant des tests cutanés positifs aux pénicillines est de 4,4 %, alors qu'elle est de 0,6 % chez les sujets ayant une histoire clinique d'allergie à la pénicilline et des tests cutanés négatifs. Romano et al. [57] ont démontré que chez des sujets ayant une réaction médiée par les IgE aux pénicillines, un test cutané négatif aux céphalosporines est un indicateur fiable de la tolérance des céphalosporines chez de tels sujets. En effet, les auteurs n'ont objectivé aucune réaction indésirable aux céphalosporines parmi 174 tests cutanés négatifs. En revanche, sept parmi 145 (4,8 %) sujets n'ayant pas bénéficié de tests cutanés ont développé une réaction d'HS. Néanmoins, il est recommandé d'éviter la prescription de céphalosporines chez les patients ayant un choc anaphylactique suite à l'administration de pénicillines [56].

Peu d'études sont menées en matière d'activité hétérospécifique à la pénicilline parmi les patients allergiques aux céphalosporines [10,58–60]. Romano et al. [60] ont démontré chez 30 sujets ayant une HS immédiate documentée à certaines céphalosporines (cefuroxime, cefotaxime, ceftazidime et ceftriaxone), que seulement 13,3 % ont eu des tests cutanés positifs aux PPL et MDM.

En pratique, en présence d'une histoire d'allergie à la pénicilline et si les tests cutanés aux PPL et MDM sont négatifs, il est recommandé de réaliser un test cutané à la céphalosporine que l'on désire prescrire. S'il est négatif, la prescription est possible. En revanche, si les tests cutanés aux PPL et MDM sont positifs et le test cutané à la céphalosporine à prescrire est négatif, l'administration de cette dernière se fait à dose progressivement croissante jusqu'à atteindre la dose thérapeutique. Si l'évènement initial a été noté suite à l'utilisation d'AP ou d'AX, la prescription de céphalosporines à chaînes latérales similaires (cephalexin, cephradine, cefatrizine, cefadroxil, cefaclor et cefprozil) nécessite une surveillance médicale rigoureuse [57,60–62].

9.3. Autres allergies croisées

La fréquence des réactions allergiques isolées liées aux céphalosporines serait de 1 à 2,5 % [15]. Les données disponibles concernant une éventuelle réaction croisée entre les céphalosporines sont limitées [31].

De même, peu de données sont disponibles au sujet des réactions croisées entre pénicillines et carbapénèmes [63–67]. Il a été récemment suggéré que la prévalence de réactions d'HS à l'imipénème chez 112 patients ayant un test cutané positif aux PPL et MDM est de 0,9 % [65] et que le risque de réaction croisée entre pénicillines et mépropénème ne dépassait pas 5,2 % [66].

L'aztréoname, prototype des monobactames, semble avoir une activité hétérospécifique faible avec les autres groupes des BL et être bien toléré chez les patients allergiques à la pénicilline [52,68–70]. En outre, un cas de sensibilisation à l'aztréoname chez un patient connu allergique à la ceftazidime et confirmé par des tests cutanés a été décrit. La ceftazidime est une céphalosporine de troisième génération qui a la même chaîne latérale que l'aztréoname [71].

Enfin, des réactions croisées entre céphalosporines et carbapénèmes sont exceptionnellement décrites. Nous avons rapporté un cas clinique qui a mis en évidence la tolérance de l'imipénème chez un patient ayant une allergie documentée au céfotaxime [72].

10. Conclusion

Les BL sont aujourd'hui considérées comme étant les plus incriminées dans l'induction de réactions allergiques médicamenteuses. L'HS à cette classe d'antibiotiques est devenue un problème, de plus en plus, compliqué du fait de sa diversité chimique. En effet, le changement de la tendance de prescription vers l'AX est à un degré moindre les céphalosporines au dépens de la pénicilline G a suscité, d'une part, la réévaluation des différents tests diagnostiques et, d'autre part, l'instauration de recommandations actualisées pour la prise en charge de réactions allergiques aux BL. Les réactions immédiates induites par les BL surviennent en général dans l'heure qui suit l'administration du médicament et peuvent aller de la simple urticaire jusqu'au choc anaphylactique. Le diagnostic de ce type de réaction fait appel aux tests cutanés, test de provocation et certains tests in vitro. Les tests cutanés (prick et test intradermiques) concernent non seulement les déterminants antigéniques de la pénicilline G, mais aussi le médicament suspect. La réalisation de ces tests cutanés est en général sans gravité, toutefois des précautions particulières sont à prendre en présence d'une réaction initiale sévère. Avec un recul suffisant, les tests cutanés sont considérés comme un outil puissant dans le diagnostic des réactions d'HS immédiates secondaires aux BL. Cependant, leur sensibilité n'atteint pas 100 % ce qui justifie le recours à d'autres moyens tels que les tests in vitro et le test de provocation. Concernant les réactions tardives, les données sont moins exhaustives, leur diagnostic repose sur les tests épidermiques (patch) et les tests intradermiques à lecture retardée. Le recours au test de provocation médicamenteuse n'est conçu que lors de la négativité des tests cutanés attestée après des lectures répétées. Enfin, la probabilité de survenue de réactions d'HS croisée entre les différents groupes de BL semble être très faible, il n'est par conséquent pas justifié de contre-indiquer toutes les BL chez le patient allergique à une molécule appartenant à cette classe. Dans cette circonstance, la prescription se fait suivant les modalités requises.

Références

- [1] Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025–32.
- [2] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270(20):2456–63.
- [3] Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:586–91.
- [4] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, DeWeck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2007;37:166–73.
- [5] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux bêtalactamines. *Arch Ped* 2003;10(7):658–65.
- [6] Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005;80(3):405–10.
- [7] Arroliga ME, Wagner W, Bobek MB, Hoffman L, Gordon SM, Arroliga AC. A pilot study of penicillin skin testing in patients with a history of penicillin allergy admitted to a medical ICU. *Chest* 2000;118:1106–8.
- [8] Carbon C, Régnier B, Saimot AG, Vildé JL, Yeni P. Médicaments anti-infectieux. Ed Flammarion Médecine-sciences. 1995.
- [9] Cavallo JD, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêta-lactamines. *EMC Mal Infect* 2004;1(3):129–202.
- [10] Blanca M, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suaub R, Montanez M, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Allergy Clin Immunol* 2004;4:261–6.
- [11] Ponvert C, Le Bourgeois M, Scheinmann R, Paupe J. Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants. *Rev Fr Allergol* 1999;39(6):455–67.
- [12] Juchet A, Rance F, Bremont F, Dutau G. Exploration de l'allergie aux bêta-lactamines chez 45 enfants. *Rev Fr Allergol* 1994;34(5):369–75.
- [13] Ponvert C, Mazeyrat R, Scheinmann R, Paupe J, De Blic J. Exploration allergologique des réactions aux bêta-lactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 50 cas, comportant des tests cutanés lecture immédiate, des RAST et des tests de réintroduction par voie orale. *Rev Fr Allergol* 1996;36(2):162–75.
- [14] Romano A, Quarantino D, Papa G, Fonso MD, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513–7.
- [15] Birnbaum J, Verloet D. Allergie aux pénicillines. *Rev Fr Allergol* 1997;37(1):29–35.
- [16] Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, Martins P, Rongier M, Arnoux B, et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams. *Allergy* 2007;62:872–6.
- [17] Guglielmi L, Demoly P. Polymorphismes génétiques et allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol* 2005;45:214–7.
- [18] Rudolph AH, Price EV. Penicillin reactions among patients in venereal diseases clinics: a national survey. *JAMA* 1973;223:99.
- [19] Just N, Lamblin C, Perez T, Wallaert B. Allergie aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose. *Rev Fr Allergol* 2002;42:454–63.
- [20] Coombs RRA, Gell PH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, editors. *Clinical aspects of immunology*. Oxford 1975: 761–81.
- [21] Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966;275:1115–25.
- [22] Ponvert C, Scheinmann P, De Blic J, Paupe J. L'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant : résultats d'une étude de 160 enfants, ayant comporté des tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée et des tests de réintroduction per os. *Rev Fr Allergol* 1997;37(6):725–31.
- [23] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
- [24] Rosario NA, Grumach AS. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr* 2006;82(5 Suppl):S181–8.
- [25] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Warrington R, Romano A, Demoly P, et al. Side chain specific reactions to beta-lactams: 14 years later. *Clin Exp Allergy* 2002;32:192–7.
- [26] Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J. β -lactam allergenic determinants: fine structural recognition of cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1644–50.
- [27] Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ. Cross-reactivity between penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671–7.
- [28] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60.

- [29] Sanchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Mayorga C, Torres MJ. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigen determinants. *J Mol Recognit* 2003;16:148–56.
- [30] Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048–57.
- [31] Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):323–30.
- [32] Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234–42.
- [33] Benhamed S, Picot MCh, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1500–5.
- [34] Brokow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [35] Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321–8.
- [36] Torres J, 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.
- [37] Rytel MN, Klioia FM, Arlander TR, Miller LF. Detection of penicillin hypersensitivity with penicilloyl-polylysine. *J Am Med Assoc* 1963;186:894–8.
- [38] Bousquet PJ, 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 beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1314–6.
- [39] Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol* 2006;46:14–28.
- [40] 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.
- [41] Ponvert C, Le Bourgeois M, Karila C, De Blic J, Scheinmann P. L'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant: Diagnostic des réactions d'hypersensibilité non-immédiate par les tests cutanés (intradermoréactions et patch-tests) et les tests de réintroduction par voie orale. *Rev Fr Allergol* 2004;44:379–81.
- [42] Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Difonso M, Papa G. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;129:169–74.
- [43] 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.
- [44] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162:822–6.
- [45] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137–43.
- [46] Paker PJ, Parinello JT, Conde MI, Rosenfeld SI. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:213–7.
- [47] Lopez-Serrano MC, Caballero MT, Barranco P, Martinez AF. Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:30–5.
- [48] Valyasevi ma, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:363–5.
- [49] Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with β -lactams: A risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):466–7.
- [50] Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Mayorga C, Fernandez J, Padial A, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004;59:219–24.
- [51] Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Guéant JL. Cross-reactivity among drugs: clinical problems. *Toxicology* 2005;209:169–79.
- [52] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;54:999–1003.
- [53] Blanca M, Perez E, Garcia J, et al. Anaphylaxis to amoxicillin but good tolerance for benzylpenicillin. *Allergy* 1988;43:508–10.
- [54] Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al. New aspects of allergic reactions to beta-lactams: cross-reactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994;24:407–15.
- [55] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70.
- [56] Kelkar P, TCL J. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345(11):804–9.
- [57] 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.
- [58] Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montanez ME, 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.
- [59] Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601–9.
- [60] Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sánchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1177–83.
- [61] Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Practice* 2006;55(2).
- [62] Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. *Otolaryngology* 2007;136(3):340–7.
- [63] Saxon A, Adelman DC, Patel A. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:213–27.
- [64] Meier EA. Carbapenem cross-reactivity with penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(5):1169.
- [65] Romano A, Viola M, Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Guéant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354(26):2835–7.
- [66] Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Brief communication: tolerability of Meropenem in patients with IgE-Mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146:266–9.
- [67] Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Tolerability of Meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146:266–9.
- [68] Adkinson J. Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam. *Am J Med* 1990;88(Suppl. 3C):12S–5S.
- [69] Saxon A, Hassner A, Swabb EA, Wheeler B, Adkinson J. Lack of cross-reactivity between aztreonam, a monobactam antibiotic, and penicillin in penicillin-allergic subjects. *J Infect Dis* 1984;149:16–22.
- [70] Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, Miranda A, Carmona MJ, Garcia A, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to betalactam antibiotics. *Allergy* 1991;46:196–202.
- [71] Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, Trampal Gonzalez A, de Paz Arranz S, Rodriguez M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross-allergenicity. *Allergy* 1998;53:624–5.
- [72] Aouam K, Ben Romdhane F, Loussaief C, Chakroun M, Boughattas NA, Bouzouaia N. Lack of cross-reactivity between cefotaxime and imipenem. *Swiss Med Wkly* 2006;136(9–10):160.