Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 450–455
REVUE FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE
www.elsevier.com/locate/revcli

Revue critique

Explorations biologiques des allergies médicamenteuses

Laboratory diagnosis of drug allergies

P. Demoly *, B. Arnoux

Unité d'exploration des allergies, maladies respiratoires et Inserm U454-IFR3, hôpital Arnaud-de-Villeneuve CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05, France

Reçu le 17 mars 2004 ; accepté le 30 mars 2004

Disponible sur internet le 04 juin 2004

Résumé

Le diagnostic d'allergie médicamenteuse est difficile et repose encore principalement sur l'histoire clinique, parfois les tests cutanés et, dans certains centres spécialisés, les tests de provocation. La place des explorations biologiques est limitée, permettant parfois d'apprécier la gravité de la réaction dans certaines formes cliniques, souvent d'orienter vers un mécanisme immunopathogénique devant une anaphylaxie peropératoire, voire, plus rarement actuellement, d'identifier le médicament responsable. Les quelques tests proposés dans cet objectif (dosage d'IgE spécifiques, tests d'histaminolibération et de libération de sulfidoleucotriènes notamment) sont peu validés, et leur reproductibilité et valeurs prédictives doivent encore être établies. La cytométrie de flux est dans ce cadre là la technique la plus prometteuse.
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The diagnosis of drug allergy is difficult and is usually based on clinical history, skin tests (for some drugs) and, in a few specialised allergy centers, provocation tests. Currently available laboratory tests are of limited interest: they sometimes provide information on the severity of certain clinical conditions, they may suggest an immunopathological mechanism in cases of intra-operative anaphylaxis and, more rarely, they can lead to the identification of the responsible drug. The few available tests, in particular, measurement of specific IgE antibody, in vitro leukocyte histamine and leukotrienes release, have not been sufficiently validated, lacking data on reproducibility and predictive values. The use of flow cytometry for that purpose appears to be a promising technique.
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergies médicamenteuses ; Biologie ; Diagnostic

Keywords: Drug allergy; Laboratory diagnosis

1. Introduction

Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des réactions pathologiques liées à un mécanisme immunologique, et induites par une prise médicamenteuse [1]. Elles constituent une part non négligeable de la iatrogénie médicamenteuse, et sont responsables d'une mortalité, d'une morbidité et de surcoûts encore très mal évalués [2]. Cette définition compliquée est importante à rappeler, car nombre de réactions qui ressemblent cliniquement à de l'allergie (les spécialistes parlent d'hypersensibilités médicamenteuses) se traduisent par des symptômes identiques à ceux liés à une authentique réaction allergique, mais ne résultent pas d'une réaction d'hypersensibilité dirigée spécifiquement contre le médicament [1,2], et n'exposent pas aux même risques. Enfin, il existe de nombreux diagnostics différentiels aux éruptions cutanées associées à la prise de médicaments, et notamment aux éruptions survenant au décours des traitements par des antibiotiques. Certains médicaments, pénicillines en particulier, exposent davantage aux réactions allergiques que d'autres médicaments ou substances biologiques [Rev in : 2].

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P. Demoly).

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.allerg.2004.03.009

Un diagnostic de certitude, fondé sur une enquête allergologique effectuée dans un centre spécialisé, est important, car, si une allergie vraie est démontrée, une nouvelle administration du médicament suspect, ainsi que des substances de structure proche, expose à un risque de récidive grave.

Les manifestations cliniques de l'allergie médicamenteuse sont multiples, allant d'une simple urticaire au grand choc anaphylactique ou au décollement cutané, parfois mortels. Les mécanismes en cause sont variés et loin d'être parfaitement élucidés [4]. Lorsqu'elles sont authentiquement liées à une réaction d'hypersensibilité, les réactions de chronologie immédiate ou très accélérée, de type urticaire–angiœdème par exemple, sont le plus souvent dépendantes des IgE ; quant aux réactions non immédiates, comme, par exemple, les exanthèmes maculopapuleux, elles impliquent une activation de lymphocytes T spécifiques.

L'hétérogénéité clinique des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse reflète la pluralité des mécanismes immunopathogéniques impliqués, et explique en grande partie la faiblesse actuelle des outils biologiques de diagnostic des allergies médicamenteuses. Mieux connaître l'épidémiologie, les mécanismes et les méthodes cliniques de diagnostic des allergies médicamenteuses permet de comprendre l'enjeu des explorations biologiques.

2. Les réactions allergiques aux médicaments sont une cause fréquente d'effets secondaires. Les facteurs de risque sont peu connus

En fait, il n'existe pas d'étude où chaque type de réaction aurait été analysé de façon précise, grâce à une exploration allergologique exhaustive. Les réactions allergiques médicamenteuses représenteraient jusqu'au tiers des effets secondaires dus aux médicaments ; elles affecteraient 10 à 20 % des patients hospitalisés, et représenteraient 2 à 4 % des motifs d'hospitalisation [2]. Les études de populations ambulatoires, encore plus rares, soulignent toute la notion de sous-déclaration des effets secondaires dus aux médicaments. Une étude a extrapolé, à partir de différentes études publiées sur 20 ans, que les médicaments seraient responsables de 106 000 décès aux États-Unis, en 1994, ce qui place les réactions aux médicaments au 4^{e} rang des causes de décès dans ce pays [5]. La grande majorité des décès par allergie médicamenteuse est liée aux chocs anaphylactiques. Les autres causes, plus rares, sont représentées par des atteintes particulières de la peau, avec décollement cutané (syndrome de Lyell notamment), ou atteinte extensive associée des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson).

Les facteurs favorisant les réactions allergiques aux médicaments sont diversement appréciés. Les enfants seraient moins souvent touchés que les adultes, mais l'influence de l'âge n'est pas clairement déterminée. Notre expérience pédiatrique montre que seul le quart des réactions attribuées à des antibiotiques résulte d'une authentique réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, liée à des anticorps spécifiques ou à des cellules dirigées spécifiquement contre cet antibiotique [Rev in : 2].

La majorité des études épidémiologiques montre que les femmes sont deux fois plus atteintes que les hommes [Rev in : 2].

L'atopie, qui prédispose les individus à produire des quantités excessives d'immunoglobulines E contre les allergènes de l'environnement (pollens, moisissures, acariens...) ne paraît pas être un facteur de risque significatif pour la majorité des allergies médicamenteuses [6]. Il est hautement probable qu'interviennent d'autres prédispositions génétiques, notamment pharmacogénétiques, qui commencent seulement à être abordées par la recherche [Rev in : 2].

Certaines maladies prédisposent au développement de réactions qui ressemblent cliniquement à de l'allergie. Il s'agit de maladies caractérisées par des anomalies de l'immunorégulation, au premier rang des quelles le Sida, au cours duquel la fréquence des réactions cutanées aux médicaments, et notamment aux sulfamides antibactériens, est particulièrement élevée [7]. La fréquence des éruptions cutanées de chronologie retardée (survenant au 8^{e}–10^{e} jour de traitement) est également élevée chez les patients atteints de mononucléose infectieuse (infection par le virus d'Epstein-Barr, généralement bénigne), lors de traitements par des pénicillines ; dans le cadre du bilan allergologique, sous certaines conditions strictes, et en dehors de toute infection, la réintroduction du médicament est généralement bien tolérée [2]. Ces observations suggèrent donc le rôle de cofacteurs infectieux dans les allergies médicamenteuses vraies, aux antibiotiques et aux anti-inflammatoires notamment, sans que ce rôle ait été clairement démontré [Rev in : 8]. Notre attitude, est d'expliquer que les agents infectieux utilisent les voies (cellules et/ou médiateurs) de l'inflammation allergique, et que le médicament n'est pas la cause de la réaction ayant motivé la consultation.

Enfin, certains médicaments exposent davantage que d'autres aux réactions d'hypersensibilité médicamenteuse. C'est notamment le cas des pénicillines, de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (la fréquence élevée des réactions présumées allergiques à ces médicaments pourrait s'expliquer par la fréquence élevée de leur prescription).

L'impact socioéconomique des allergies médicamenteuses n'a jamais été évalué avec précision non plus [2]. Pour cela, il faudrait prendre en compte non seulement les coûts directs (actes médicaux liés au traitement de ces réactions ; hospitalisation et prolongations d'hospitalisation ; visites et examen complémentaire ultérieurs), mais aussi les coûts indirects (absentéisme scolaire, ou arrêt de travail pour les adultes ; surcoût possible lié au choix, pas toujours médicalement satisfaisant d'ailleurs, des alternatives ; invalidité, dans certains cas rares).

3. L'allergie médicamenteuse procède de mécanismes immunologiques connus qu'on devrait donc pouvoir explorer

L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des

Tableau 1
Réactions immunologiques provoquées par les médicaments

Type	Dénomination	Effecteur Mécanisme	Réaction clinique
I	Allergie immédiate ou anaphylaxie	IgE	Choc anaphylactique
			Angiocœdème
			Urticaire
		Mastocytes et basophiles	Bronchospasme
II	Allergie par cytotoxicité	IgM, IgG	Cytopénies
		Complément et/ou phagocytose	Néphrites
III	Allergie par complexes immuns	Précipitines (IgM, IgG)	Maladie sérique
			Fièvres prolongées
			Urticaires
			Glomérulonéphrites
		Complément	Vascularites
IV	Allergie retardée	Lymphocytes T	Éczémas de contact
			Éruptions maculo-Papuleuses
			Photoallergies
		Monomacrophages, cellules de Langerhans et apparentées	Érythème pigmenté fixe

anticorps et/ou des lymphocytes T activés spécifiquement dirigés contre les médicaments. L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique propose de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour définir toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie, mais dont le mécanisme n'a pas encore été analysé, d'allergie médicamenteuse lorsqu'un mécanisme immunologique a été démontré (hypersensibilité allergique), et d'hypersensibilité non allergique dans le cas contraire [1]. Les réactions d'hypersensibilité non allergique (également appelées réactions pseudo-allergiques) sont très nombreuses et d'étiologies polymorphes. Les principaux mécanismes susceptibles d'être en cause sont une histaminolibération non spécifique (opiacés, produits iodés de contraste, et vancomycine), une accumulation de bradykinine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), ou encore une activation de la synthèse des leucotriènes (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Les médicaments sont capables de provoquer tous les types de réactions immunologiques de la classification de Gell et Coombs (Tableau 1). Cette classification, considérée comme incomplète pour expliquer l'ensemble des allergies médicamenteuses, a cependant l'avantage de couvrir des entités cliniques précises.

4. La démarche diagnostique est stéréotypée et partiellement standardisée, mais difficile

La première étape du diagnostic d'une allergie médicamenteuse est l'interrogatoire. Il doit être minutieux, et s'attacher à la description précise de la symptomatologie, de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs avec le médicament en cause, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris au moment de la réaction, et des médicaments de même classe pris depuis, enfin des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs, en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse).

La symptomatologie est souvent suggestive (éruption cutanée par exemple), mais rarement spécifique.

L'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (phénomène de rebond possible). En effet, le médicament et ses métabolites (produits de dégradation) persistent dans le sang un certain temps (qui est connu et variable selon le médicament), mais peuvent parfois persister dans l'organisme après s'être fixés sur des protéines plasmatiques ou cellulaires (le temps de persistance sous cette forme est totalement inconnu).

Enfin, lorsque plusieurs médicaments sont prescrits en même temps, l'histoire clinique ne permet pas toujours de déterminer avec précision le médicament le plus probablement responsable.

Un diagnostic de certitude doit donc être porté, et des tests doivent être réalisés en milieu spécialisé. En effet, seul un diagnostic bien étayé d'allergie médicamenteuse permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement. L'allergologue pratiquera un certain nombre de tests in vivo (tests cutanés ou de provocation), sous haute surveillance, en milieu hospitalier, en fonction du ou des médicament(s) susceptible(s) d'être en cause et de la réaction clinique. Les tests biologiques disponibles actuellement ne sont pas d'une fiabilité extrême, sauf quelques rares exceptions.

5. Les explorations biologiques ont une place encore limitée

La place des explorations biologiques dans l'exploration des allergies médicamenteuses est encore limitée. Cependant, ces explorations permettent parfois d'apprécier la gravité de la réaction, d'orienter vers un mécanisme immunopathogénique, voire d'identifier le médicament responsable.

5.1. Appréciation de la gravité de la réaction allergique

Lors d'une éruption cutanée, la présence de signes cliniques de gravité (exanthème maculopapuleux étendu à plus de 60 % de la surface corporelle ; fièvre à plus de 40 °C ; infiltration du visage ; polyadénopathie) oblige à effectuer certains dosages biologiques, afin de poser le diagnostic de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) [3]. Sont ainsi nécessaires une numération formule sanguine (à la recherche d'une hyperéosinophilie, voire d'une hyperlymphocytose), un bilan hépatique (à la recherche d'une cytolyse hépatique), et un bilan rénal (à la recherche d'une glomérulonéphrite). Un bilan hydroélectrolytique doit être réalisé en présence de bulles et/ou d'atteintes muqueuses extensives (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell).

5.2. Orientation immunopathogénique

Devant une réaction anaphylactique peranesthésique, l'Anaes recommande des dosages sanguins d'histamine et de tryptase [9]. Ces dosages permettent de préciser le rôle des basophiles et mastocytes, quelle que soit la cause (spécifique ou non) de leur activation. Les prélèvements sanguins sont à réaliser sur un tube sec (7 ml) et un tube EDTA (7 ml), dès que la situation clinique est maîtrisée, idéalement dans l'heure qui suit le début de la réaction. Les tubes doivent être transmis au laboratoire dans les deux heures ; si ce délai ne peut être respecté, les tubes peuvent être conservés dans un réfrigérateur, à + 4 °C, pendant 12 heures au maximum.

Le dosage d'histamine est fondé sur une méthode radioimmunologique (RIA-histamine, Immunotech®, Luminy, France). Le seuil de positivité est de 9 nmol/l. Des faux négatifs sont fréquemment observés chez les femmes enceintes (en raison d'une synthèse placentaire de diamine-oxydase mille fois supérieure à la normale, à partir du deuxième trimestre de gestation) et chez les patients qui reçoivent de l'héparine à forte dose (habituellement au cours de circulation extracorporelle), et dont l'activité diamine-oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue [9].

La tryptase β, libérée par les mastocytes activés, est mesurée par méthode UniCAP® (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suède). Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 12 µg/l. Un test négatif n'élimine pas de façon formelle le diagnostic de réaction anaphylactique. Le pic sérique est habituellement obtenu une à deux heures après le début de la réaction. Cependant, en raison de sa demi-vie d'élimination supérieure à celle de l'histamine, la tryptase peut être détectée, à des taux plus ou moins élevés, six heures ou plus après le début du choc.

5.3. Identification de l'allergène médicamenteux

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est avant tout clinique, puisque la majorité des tests biologiques disponibles peuvent donner des faux-positifs et des faux-négatifs. Un test négatif ne permet donc pas d'exclure la responsabilité d'un médicament, et un test positif traduit tout au plus une sensibilisation au médicament, sans permettre d'affirmer sa responsabilité.

Tableau 2
Recommandations de la commission tripartite SFAIC-ANAFORCAL-SNAF (www.sfaic.com)

La prescription des tests biologiques pour le diagnostic d'allergie médicamenteuse implique :
1- De faire toujours précéder ces tests par une consultation spécialisée en allergologie avec éventuelle réalisation de tests cutanés.
2- De ne jamais établir un diagnostic à la vue des seuls résultats de ces tests biologiques.
3- L'abandon des tests de transformation lymphocytaire, d'inhibition de la migration leucocytaire et de dégranulation des basophiles humains (tant que leur reproductibilité et leur valeur prédictive n'auront pas été établies).

La prise en charge des patients (présumés) allergiques à des médicaments devrait être rendue accessible à tout médecin, et non uniquement à certains centres spécialisés, et nécessite, de ce fait, des outils diagnostiques simples et validés, et donc certainement des outils biologiques. Il serait donc hautement souhaitable de disposer de tests biologiques discriminants, mais actuellement ces tests sont peu nombreux et, pour la plupart, non validés (Tableau 2).

En outre, les mécanismes d'allergie médicamenteuse sont multiples et les marqueurs solubles ou cellulaires sont variés.

La détection d'IgE antimédicament ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais, par contre, dans un contexte clinique évocateur (symptômes typiques, et de chronologie rapide), permet de préciser le mécanisme IgE–dépendant de la réaction (surtout si des tests cutanés au médicament sont également positifs), et parfois d'explorer de possibles réactivités croisées entre plusieurs médicaments (par inhibition quantitative). En revanche, l'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Enfin, les dosages d'IgE spécifiques ne sont disponibles que pour quelques rares médicaments, notamment certaines bêtalactamines (pénicillines G et V, ampicilline, amoxicilline, céfaclor), les curares, la chymopapaïne, le thiopenthal, le formol, l'insuline, la protamine, et l'anatoxine tétanique. En ce qui concerne les curares, l'intérêt du dosage des IgE spécifiques est bien établi. La sensibilité du dosage CAP-RAST® (Pharmacia Diagnostics) étant limitée (66 % pour le suxaméthonium, et 40 % pour l'alcuronium), il faut préférer d'autres techniques dont la sensibilité est plus élevée (88 à 97 %), telles le SAQ-RIA® et le PAPPC-RIA® [10,11]. Ces tests sont recommandés en pratique clinique en France par l'Anaes. Le dosage des IgE spécifiques des ß-lactamines présente encore une faible sensibilité : 41 à 74 % selon le type d'allergie (au noyau ß-lactame ou à la chaîne latérale de l'amoxicilline) dans une étude récente [12] ; la spécificité est par contre bonne (97 %) dans cette étude. Enfin, la majorité des médicaments pour lesquels sont disponibles des dosages d'IgE spécifiques peuvent être explorés par les tests cutanés à lecture immédiate, dont la valeur diagnostique est supérieure à celles des dosages d'IgE.

Lorsque les tests cutanés à lecture immédiate et/ou les dosages des IgE spécifiques ne sont pas disponibles ou ont une sensibilité et/ou une spécificité faibles, il est possible d'effectuer des tests d'activation cellulaire qui, eux aussi, sont très suggestifs d'une sensibilisation IgE–dépendante. Les résultats des tests d'histaminolibération sur sang total, en présence du médicament, sont bien corrélés avec les tests cutanés et les IgE spécifiques pour l'allergie aux curares [13], mais la sensibilité de ces tests, et, parfois, leur spécificité, sont faibles pour la majorité des autres médicaments [14]. Les tests de libération des sulfidoleucotriènes, proposés à la fois dans l'allergie dépendante des IgE et dans les pseudoallergies liées à une libération non spécifique de ces médiateurs (comme avec l'aspirine par exemple), ne permettent pas encore un diagnostic suffisamment fiable [15,16].

Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas fiables, compte tenu du faible nombre de basophiles circulants. Ils ont donc été remplacés, dans le cadre de programmes de recherche, par l'étude, en cytométrie de flux, de l'expression, à la surface des basophiles sanguins, de marqueurs d'activation, parmi lesquels le CD63 et le CD203c. La contribution de la cytométrie de flux au diagnostic d'une allergie médicamenteuse semble prometteuse, notamment pour les médicaments comme les curares [17]. En revanche, même si la spécificité de la cytométrie de flux est bonne, sa sensibilité reste faible pour d'autres médicaments, tels les ß-lactamines [18] et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [19]. La place de la cytométrie de flux dans le diagnostic des allergies médicamenteuses est actuellement en cours d'évaluation. De grands espoirs sont placés dans l'étude du marqueur CD203c, qui a donné des résultats très encourageants chez les patients allergiques au latex [20].

La recherche et le dosage des IgM et IgG antimédicaments ne sont indiqués que dans certaines affections, relativement rares. Il s'agit notamment des cytopénies médicamenteuses, des réactions aux dextrans (utilisés comme produits de remplissage vasculaire ou comme adjuvant du vaccin BCG) [21], et de certaines réactions accélérées locales (réactions évoquant un phénomène d'Arthus) ou généralisées (réactions plus ou moins évocatrices de maladie sérique) survenant après des injections de rappel de certains vaccins (vaccins contenant des anatoxines notamment) ou plus récemment décrites, après ingestion de céphalosporines [22]. Pour ces réactions, de types II et III de la classification de Gell et Coombs, un test de Coombs et un test d'hémolyse in vitro (anémies hémolytiques induites par les médicaments), un dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants peuvent théoriquement également être réalisés.

L'étude des lymphocytes T (prolifération, activation, isolement et activation de clones spécifiques), qui permet théoriquement d'objectiver une réactivité cellulaire du type retardé, reste encore du domaine réservé à certains laboratoires [23].

Le test de prolifération lymphocytaire est actuellement le test dont la sensibilité et la spécificité sont les meilleures. Néanmoins, il ne permet pas toujours de distinguer une sensibilisation pathogène d'une sensibilisation physiologique, et peut être positif chez un grand nombre de patients ayant présenté une réaction allergique du type immédiat [24,25].

L'étude et le dosage des cytokines produites, in vitro, par les lymphocytes activés par le médicament ont également donné des résultats décevants pour le clinicien. C'est ainsi qu'une forte production d'IFN-γ peut être mise en évidence chez 75 % des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité retardée aux ß-lactamines, mais aussi chez 36,4 % des sujets témoins, et chez 100 % des patients ayant présenté des réactions allergiques immédiates, authentifiées par la positivité des tests cutanés à lecture immédiate ou des tests de réintroduction [26].

6. Conclusions

L'allergie médicamenteuse est donc un diagnostic souvent évoqué, mais rarement porté avec certitude. Pourtant les réactions cliniques d'allergie médicamenteuse sont parfois graves, et inquiètent les patients et leurs médecins de famille. À l'inverse, un diagnostic d'allergie médicamenteuse est souvent porté par excès, ce qui n'est pas sans conséquences (éviction abusive du médicament suspect et des molécules proches ; recours à d'autres médicaments, souvent plus coûteux et, parfois, moins efficaces et/ou plus dangereux ; etc.).

De ce fait, un bilan allergologique est indispensable chez tous les patients rapportant des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie médicamenteuse, dans le but, non seulement de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais aussi de mettre en place des mesures de prévention appropriées.

On peut espérer que les tests biologiques pourront, au moins en partie, se substituer aux tests de provocation, et donc diminuer les risques pour les patients. La place des tests biologiques dans la démarche diagnostique de l'allergie médicamenteuse reste encore à définir : peu ont été validés, et leur reproductibilité et leurs valeurs prédictives doivent encore être établies. Actuellement, la cytométrie de flux semble être la technique la plus prometteuse.

Références

[1] Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Cinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813–24.

[2] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:305–10.

[3] Roujeau JC, editor. Toxidermies médicamenteuses : quelques nouveautés. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:71–4.

[4] Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Comprendre les allergies médicamenteuses. Médecine–Sciences 2003;19:327–36.

[5] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A metaanalysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200–5.

[6] Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, Vervloet D. Atopy and systemic reactions to drugs. Allergy 1990;45:236–9.
[7] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med 1993;328:1670–4.
[8] Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. Allergy 2002;57:884–93.
[9] Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la Pratique Clinique. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42: 464–532 et 650-742.
[10] Guéant JL, Mata E, Monin B, et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. Allergy 1991;46:452–8.
[11] Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. J Allergy Clin Immunol 1992;90:153–9.
[12] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. Allergy 2001;56:862–70.
[13] Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. Histamine release assay and radioimmunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs. Ann Fr Anesth Reanim 1993;12:182–6.
[14] Demoly P, Lebel B, Messaad D, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. Allergy 1999;54:500–6.
[15] Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. Allergy 2001;56:688–92.
[16] Demoly P, Lebel B, Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests. Allergy 2003;58:553–8.
[17] Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. J Allergy Clin Immunol 1999;104:411–8.
[18] 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.
[19] Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepara I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patient. Allergy 2003;58:312–7.
[20] Boumiza R, Monneret G, Forissier MF, Savoye J, Gutowski MC, Powell WS, et al. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. Clin Exp Allergy 2003;33: 259–65.
[21] Kraft D, Hedin H, Richter W, Scheiner O, Rumpold H, Devey ME. Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran-reactive antibodies in human reactors and non reactors to clinical dextran. Allergy 1982;37:481–9.
[22] Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. J Pediatr 1994;125:805–11.
[23] Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997;27:175–81.
[24] Luque I, Leyva L, Jose Torres M, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to betalactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. Allergy 2001;56: 611–8.
[25] Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, Soubrane C, Lebel B, Beucher F, et al. Lymphocyte transformation, leucocyte migration, specific IgE, IgG and IgM before, during, and after penicillin treatment without adverse reaction. A follow-up study. Acta Allergol 1976;31:1–17.
[26] Gaspard I, Guinnepain MT, Laurent J, Bachot N, Kerdine S, Bertoglio J, et al. Il-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. J Clin Immunol 2000;20: 107–16.