

Allergie aux pénicillines

J. BIRNBAUM, D. VERVLOET

RÉSUMÉ

Les réactions allergiques aux pénicillines représentent la cause la plus fréquente des réactions dépendantes des IgE secondaires aux médicaments. Les pénicillines appartiennent à la famille des bêta-lactamines, au même titre que les céphalosporines, monobactames, carbapénèmes, oxacéphèmes et clavames. Tous possèdent dans leur structure un noyau bêta-lactame et une chaîne latérale, sauf les clavames. Différentes études immunologiques ont montré qu'il existait des allergies dont les IgE sont spécifiques du noyau bêta-lactame, d'autres spécifiques des chaînes latérales. De ce fait, le diagnostic repose sur les tests cutanés vis-à-vis des déterminants majeurs (PPL), mineurs (MDM) et des chaînes latérales (médicament natif). Ils sont dans la majorité des cas bien tolérés, positifs chez moins de 25 p. cent des patients ayant une histoire clinique évocatrice d'allergie. La sensibilisation diminue avec les années. Le RAST pénicilline est peu sensible. Les autres tests immunologiques ne sont valables que dans le cadre d'études cliniques et ne peuvent être faits en routine. La découverte d'une allergie aux pénicillines implique la connaissance des réactions croisées. Elles existent avec les céphalosporines, les carbapénèmes, sont absentes avec les monobactames. Lorsque la réaction croisée fait intervenir la chaîne latérale, son importance est plus limitée. De principe une histoire clinique évocatrice d'une réaction allergique entraîne l'éviction de cette famille, des céphalosporines et des carbapénèmes. En cas d'absolue nécessité on pratiquera une accoutumance en milieu hospitalier.

SUMMARY

Penicillin allergy. – Allergic reactions to penicillins represent the commonest cause of drug-related IgE-dependent reactions. Penicillins belong to the family of beta-lactam antibiotics, together with cephalosporins, monobactams, carbapenems, oxacephems and clavams. All of these molecules possess a beta-lactam ring and a side chain, except for clavams. Various immunological studies have demonstrated the existence of allergies with IgE specific for the beta-lactam ring, while others are specific for side chains. Consequently, the diagnosis is based on skin tests to the major determinants (PPL), minor determinants (MDM) and side chains (native drug). They are mostly well tolerated, and are positive in less than 25 per cent of patients with a clinical history suggestive of allergy. Sensitization decreases with age. Penicillin RAST has a poor sensitivity. The other immunological tests are only valid in the context of clinical studies and cannot be performed routinely. The discovery of penicillin allergy implies a knowledge of cross-reactions, which exist with cephalosporins, carbapenems, but do not exist with monobactams. When the cross-reaction involves the side chain, they are less severe. In principle, a clinical history suggestive of an allergic reaction should lead to avoidance of this family, cephalosporins and carbapenems. When absolutely necessary, desensitization can be performed in hospital.

Les pénicillines sont probablement l'une des classes d'antibiotiques les plus largement prescrites dans le monde. Malgré cela, il est difficile d'évaluer l'incidence exacte des réactions secondaires lors de ces traitements. Il n'en demeure pas moins qu'il

s'agit d'un problème de santé important, pour lequel il convient de connaître le mécanisme, de définir la clinique, les méthodes diagnostiques et d'évaluer l'importance des réactions croisées. On pourra alors envisager la conduite à tenir.

Service de Pneumo-Allergologie, Département des Maladies Respiratoires, Hôpital Sainte-Marguerite, 13009 MARSEILLE.

Tirés à part : Dr J. Birnbaum, adresse ci-dessus.

Reçu le 29 avril 1996. Accepté le 10 septembre 1996.

BIRNBAUM J., VERVLOET D. – Allergie aux pénicillines. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (1), 29-35.

FACTEURS DE RISQUE

Le terrain atopique n'augmente pas le risque de réactions allergiques aux pénicillines [36]. Bien que certaines familles aient une prédilection à faire des allergies médicamenteuses, le rôle du phénotype HLA n'a pas été reconnu pour les bêta-lactamines. L'association à certaines maladies comme le syndrome d'immunodéficience acquise, la mucoviscidose, augmente le risque de réactions d'hypersensibilité [24]. L'immunogénicité dépend également de la voie d'administration, du dosage, de la durée du traitement. Les voies veineuses et orales seraient moins immunogéniques du fait de la présentation de l'antigène que les voies sous-cutanée ou intra-musculaire [3]. Bien que la réaction puisse apparaître quelle que soit la voie d'administration, la voie veineuse est plus à risque. Le genre, la race n'affectent pas l'incidence des réactions allergiques [34]. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte entre 20 et 49 ans. Cependant, les âges extrêmes ne sont pas exempts. La sensibilisation aux moisissures n'intervient en aucune façon [33].

FRÉQUENCE DES RÉACTIONS IMMÉDIATES

La large utilisation des pénicillines a permis de connaître avec assez de certitude la fréquence des réactions. Elles surviendraient dans 1 cas/1000 administrations, soit 0,7 à 10 p. cent des traitements [39]. L'urticaire apparaîtrait dans 4,5 p. cent, les chocs anaphylactiques dans 0,2 p. cent, la mortalité dans 0,02 p. cent des traitements [40].

La réaction allergique aux pénicillines n'apparaît pas nécessairement plus fréquemment chez les patients ayant reçu antérieurement des traitements aux pénicillines. Rudolph et Price n'observent pas de différence significative entre les patients qui n'ont jamais reçu de pénicillines (0,87 %) et ceux qui en ont reçu antérieurement avec une parfaite tolérance clinique (0,6 %) [29].

Une étude réalisée chez des patients traités pour rhumatisme articulaire aigu trouve une incidence totale des réactions allergiques à 3,2 p. cent, identique à celle estimée dans la population générale, ce qui implique que l'administration antérieure de pénicillines n'est pas associée à un risque significativement accru de réactions allergiques [19]. Des études plus récentes indiquent la prévalence d'une anamnèse d'allergie aux bêta-lactamines égale à 5,6 p. cent pour Avnstorp (1 140 patients), 7,7 p. cent pour Kerr (217 patients), 7,53 p. cent pour Gadde (5 063 patients) [16].

STRUCTURE

Les pénicillines sont des antibiotiques naturels ou semi-synthétiques de structure bicyclique, composée d'un noyau bêta-lactamine et d'un noyau thiazolidine. Elles diffèrent simplement par leur chaîne latérale fixée sur la fonction amine en 6 (fig. 1).

Les autres membres de cette famille d'antibiotiques sont les céphalosporines, les carbapénèmes, les monobactames, les oxacéphèmes et l'acide clavulanique. Ils possèdent tous le noyau bêta-lactamine, lequel, à l'exception des monobactames, est uni à un autre noyau. Seuls les clavames ne possèdent pas de chaîne latérale fixée sur le noyau bêta-lactamine et quelques uns, céphalosporines et oxacéphèmes, ont une autre chaîne latérale sur le second noyau. Bien que les chaînes latérales soient très diverses, certaines peuvent être identiques pour des membres de différentes classes de bêta-lactamines (tableau I).

Du fait de leur petit poids moléculaire les pénicillines agissent comme haptènes et doivent se fixer à une protéine ou à d'autres molécules portant un groupe libre amine ou sulphydryl, pour former un lien acyl, amide ou disulphide et devenir capables de fixer l'IgE spécifique à la surface de la cellule [14]. Seuls les clavames (inhibiteurs des bêta-lactamases) et les oxacéphèmes ont un très faible pouvoir d'immunogénicité et d'allergénicité. La raison est inconnue.

ANTIGÈNES DES PÉNICILLINES

La benzylpénicilline (pénicilline G) a servi de modèle pour les études immuno-chimiques [18]. L'immunogénicité de la molécule apparaît directement liée au noyau bêta-lactame. Durant le métabolisme, le noyau bêta-lactame s'ouvre et forme principalement l'haptène pénicilloyl. Il joue un rôle dans environ 75 p. cent des réactions d'hypersensibilité immédiate. Le benzylpenicilloyl représente 95 p. cent des haptènes et est le déterminant majeur des pénicillines. Levine et Redmond ont démontré que d'autres métabolites peuvent induire la synthèse d'IgE spécifiques [21]. Ces déterminants représentent 5 p. cent des métabolites et sont appelés mineurs mais peuvent être responsables d'accidents allergiques : benzylpénicilloate, benzylpénilloate et autres [15]. Déterminants majeurs et mineurs induisent des réactions allergiques dépendantes des IgE [13].

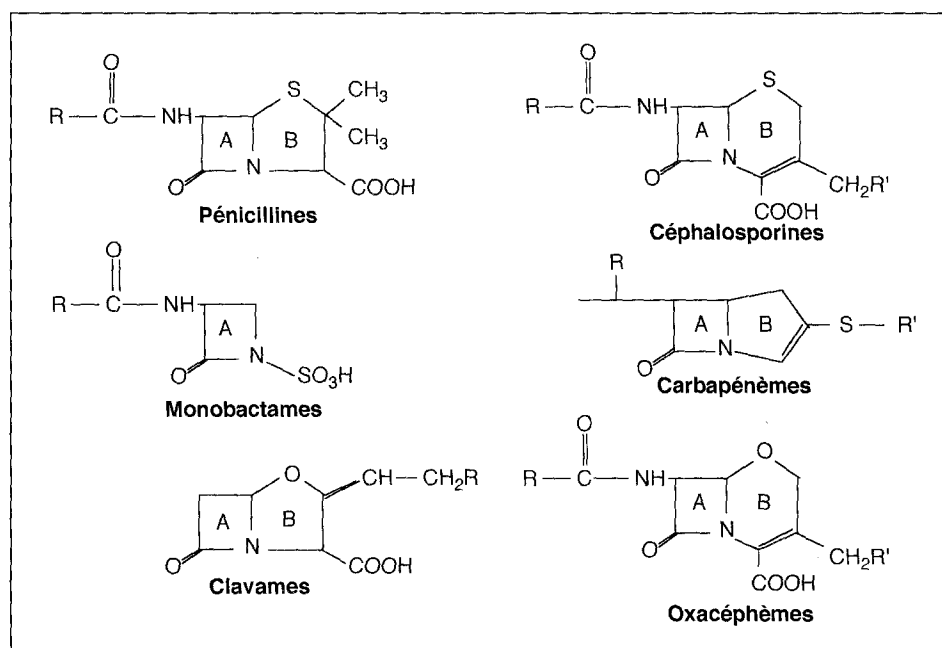


Fig. 1. – Structures générales des bêta-lactamines. R = C-6 (ou C-7) chaîne latérale. R' = seconde chaîne latérale : A = noyau bêta-lactame, B = second noyau.

Tableau I. – Corrélation des chaînes latérales entre pénicillines et céphalosporines

Pénicillines	Céphalosporines
Benzylpenicilline	Céfamandole (Kéfandol) Céfalotine (Kéflin, Céfalotine) Céfatoridine (Céporine)
Ampicilline	Céfalexine (Kéforal, Céporexine)
Amoxicilline	Céfadroxil (Oracefal)

CLINIQUE

En 1966, Levine a proposé une classification basée sur le délai d'apparition de la réaction qui est toujours utilisée à ce jour [20]. La réaction immédiate apparaît dans l'heure qui suit l'administration de la pénicilline et comprend essentiellement une urticaire, un oedème de Quincke, un bronchospasme, un choc anaphylactique. La réaction accélérée surviendrait entre la première heure et la 72^e heure qui suit la prise médicamenteuse et est représentée principalement par une urticaire. La réaction retardée, 72 heures au moins après la fin du traitement, comprend des manifestations cutanées : rashes maculo-papuleux, prurit, érythème polymorphe, érythème bulleux, érythrodermie, maladie sérique, réactions hématologiques : anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie ; réactions rénales : néphropathie interstitielle aiguë.

Les réactions immédiates et accélérées seraient dépendantes des IgE. Les premières le plus souvent liées aux déterminants mineurs et les secondes au déterminant majeur, pénicilloyl. Les réactions retardées sont le plus souvent non dépendantes des IgE. Le mécanisme exact n'est pas clair [23].

MOYENS DIAGNOSTIQUES

Trois tests peuvent être potentiellement utilisés pour la détection des IgE spécifiques aux déterminants des pénicillines : les tests cutanés, le dosage des IgE spécifiques et l'histamino-libération.

Les tests cutanés demeurent la méthode internationalement acceptée, car elle est rapide, sa sureté et son efficacité ont été démontrées [1, 25, 27, 37]. L'histamino-libération avec les différents déterminants majeurs et mineurs n'est pas utilisable en pratique courante. Le dosage des IgE spécifiques utilisant le RAST (radioallergosorbent test) permet de détecter les IgE spécifiques vis-à-vis du déterminant majeur (PPL). Il n'a pas été possible de développer un RAST vis-à-vis des déterminants mineurs, MDM. Le RAST présente donc certains désavantages qui font de lui actuellement un test inapproprié au diagnostic clinique et qui est surtout beaucoup moins sensible que les tests cutanés, avec un plus grand risque de résultats faussement négatifs [15]. Le RAST est donc de peu d'utilité.

Les tests cutanés sont réalisés en intradermique et en prick avec le déterminant majeur benzylpénicilloyl polylysine (PPL) ainsi qu'avec un mélange variable de déterminants mineurs (MDM) (acide benzylpénicilloïque, benzylpénilloate, benzylpénicilloylamine, benzylpénicilloate de sel sodique). Il est possible en France d'utiliser l'Allergopen (Allergopharma) qui contient le déterminant majeur d'une part et les déterminants mineurs d'autre part. Il est classique de commencer les tests cutanés avec le déterminant majeur. Des prick tests sont d'abord réalisés aux dilutions 10^{-2} , 10^{-1} puis au pur. Si le bilan cutané est négatif, les tests intradermiques (IDR) aux mêmes dilutions sont effectués. Si ce bilan est positif, généralement on ne teste pas les déterminants mineurs, s'il est négatif, les déterminants mineurs sont testés selon la même méthode, d'abord en prick, puis en IDR à 10^{-2} , 10^{-1} et au pur. Si le bilan cutané est négatif et si le médicament utilisé est différent de la pénicilline G, il faut réaliser le test cutané avec le médicament en question. Les résultats doivent bien sûr toujours être comparés avec le témoin positif (histamine ou phosphate de codéine) et le témoin négatif (diluant).

Durant les tests cutanés, le risque de réaction anaphylactique à la pénicilline est faible si les tests cutanés sont négatifs [11, 17, 28] ; si les tests cutanés sont positifs, il est plus élevé. Dans l'étude de Gadde, 12 patients sur 128 ayant des tests cutanés positifs (9,4 %) ont présenté une réaction allergique immédiate. Parmi les 12 patients, 9 avaient une histoire clinique évoquant une réaction dépendant des IgE. L'intervalle entre la réalisation des tests cutanés et la dernière prise de pénicilline n'était pas significativement différent entre ceux qui avaient une réaction secondaire aux tests et les autres ayant une bonne tolérance clinique. Les deux tiers des réactions étaient un prurit isolé, 3 ont eu une urticaire (1 urticaire généralisée, 1 urticaire partie supérieure du thorax, 1 urticaire localisée à la région testée de l'avant-bras) et 1 une réaction plus sévère anaphylactique [16]. Dans la littérature, sur environ 4 000 individus testés de 1969 à 1984, seulement 4 ont présenté une réaction cutanée légère [27].

La prévalence des tests cutanés positifs (PPL, MDM) chez les patients avec anamnèse d'allergie aux bêta-lactamines varie selon les études entre 5,8 p. cent et 21,8 p. cent. Le résultat des tests cutanés varie en fonction de la clinique. Les patients avec une histoire clinique évoquant une réaction médiée par les IgE, immédiate ou accélérée, ont une plus haute prévalence de tests cutanés positifs (17,3 % et 12,4 % respectivement) comparée à ceux qui ont une histoire clinique non médiée par les IgE (1,7 % à 4 %). Les réactions cutanées avec rash maculo-papuleux ont significativement plus de tests cutanés positifs que le groupe sans

histoire clinique (4% vs 1,5%), suggérant que peut-être quelques unes de ces réactions soient IgE dépendantes [16, 23].

La sensibilité aux pénicillines diminue avec le temps. L'intervalle de temps entre la prise de pénicilline et les tests cutanés n'influence pas la réactivité cutanée chez les sujets à histoire clinique négative. A l'opposé, ceux qui ont eu antérieurement une réaction voient dans beaucoup d'études la diminution du pourcentage des tests cutanés positifs au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'accident [16, 17, 37].

La prévalence de tests cutanés positifs tend à être plus élevée parmi les patients plus jeunes à histoire clinique positive. Dans l'étude de Sullivan, la prévalence des tests cutanés avant 30 ans est de 67 p. cent contre 39 p. cent après 30 ans ($p < 0,001$) [37].

La majorité des patients avec une histoire antérieure d'allergie aux pénicillines est capable de tolérer un traitement par pénicillines quand leur bilan cutané est négatif [16]. Le risque d'induire une nouvelle réaction varie selon les études de 3 à 15 p. cent. Ces résultats suggèrent que les tests cutanés aux pénicillines sont un bon outil pour autoriser la prescription de pénicillines pour la majorité des patients qui sont marqués du label « allergie aux pénicillines ». Cette conclusion est soutenue par de nombreuses études [22, 25, 37].

En conclusion, le test cutané avec les déterminants majeurs et mineurs des pénicillines est un test bien toléré à condition de faire précéder les injections intradermiques par les prick tests. Les tests cutanés avec le PPL identifient en général la majorité des patients sensibilisés. Cependant, il existe des sensibilisations uniquement aux MDM, environ 10 p. cent. Une réaction immédiate ou accélérée est le plus souvent accompagnée de tests cutanés positifs. La sensibilité diminue avec le temps. Un nouveau traitement par pénicilline est bien toléré par la majorité des patients si les tests cutanés sont négatifs aux deux déterminants.

ALLERGIE À L'AMOXICILLINE

En 1988, Blanca décrit l'existence de patients ayant présenté des réactions anaphylactiques à l'amoxicilline, mais qui ont parfaitement toléré la prise de benzylpénicilline. Ces patients présentaient des tests cutanés négatifs aux déterminants majeurs et mineurs des pénicillines et avaient des IgE spécifiques dirigées contre l'amoxicilline. Cette spécificité était confirmée par des techniques d'inhibition du RAST [6]. Cette première étude a été étendue à un groupe plus large de patients (288) dont 7 p. cent avaient des tests cutanés positifs à l'amoxicilline uniquement [8]. Des

allergies spécifiques à l'ampicilline ont également été rapportées avec un pourcentage identique (7,1 p. cent) de tests cutanés positifs [32].

Utilisant la technique de l'inhibition du RAST, il a été montré que les IgE spécifiques dirigées contre l'amoxicilline sont nettement spécifiques de la chaîne latérale alors que les IgE spécifiques vis-à-vis des benzylpénicillines sont spécifiques des noyaux [9].

Cependant, il existe une observation montrant que les patients allergiques à l'amoxicilline peuvent tolérer des céphalosporines ayant la même chaîne latérale. Il semble donc que, bien que la chaîne latérale soit l'élément prédominant de la réaction allergique, un autre élément structural des pénicillines, non commun aux céphalosporines, puisse être impliqué [26].

L'allergie à l'amoxicilline serait liée en partie à la chaîne latérale et ne peut pas être diagnostiquée par les tests conventionnels aux déterminants majeurs et mineurs des pénicillines. Il semble donc indispensable de tester l'amoxicilline elle-même.

RÉACTIONS CROISÉES AUX PÉNICILLINES

Céphalosporines

Les céphalosporines qui ont dans leur structure un noyau bêta-lactame sont aussi cause de réactions allergiques. La fréquence des réactions isolées aux céphalosporines serait de 1 à 2,5 p. cent [30]. Des études ont montré que les sujets allergiques aux pénicillines sont plus à risque de présenter une réaction aux céphalosporines que la population non allergique (5,4 % à 16 %). L'allergie aux céphalosporines serait donc 3 fois plus fréquente chez les allergiques aux pénicillines [4]. La dégradation des céphalosporines donne des déterminants antigéniques majeurs, céphaloyl instable, et des déterminants antigéniques mineurs non identifiés. L'importance réelle des réactions croisées est difficile à évaluer du fait de la difficulté à établir s'il s'agit de réactions dirigées contre un allergène propre à la molécule ou de réactions croisées chez un patient déjà allergique aux pénicillines. Des études chez l'animal ont montré que la chaîne latérale joue un rôle important. Les anticorps anti-benzyl penicilloyl réagissent aux quelques céphalosporines comme le céfamandole, la céfalotine, la céfaloridine qui ont une chaîne latérale identique à la benzylpénicilline mais réagissent peu avec d'autres céphalosporines comme le céfuroxime, le céfotaxime qui ont une chaîne latérale très différente [5]. Il existe certaines contradictions entre différents tests cliniques et biologiques pour évaluer l'importance

des réactions croisées. Dans cette étude de Blanca [7], 19 patients allergiques cliniquement aux pénicillines et présentant un test cutané et/ou un RAST spécifique positifs et/ou un test de provocation positif à la benzylpénicilline sont sélectionnés. Par ailleurs, ils ont toléré antérieurement les céphalosporines. Tous subissent un test de provocation au céfamandole qui a la même chaîne latérale que la benzylpénicilline. Deux patients seulement ont un test de provocation positif au céfamandole. Une inhibition du RAST est réalisée. Trois sérums de patients ayant un RAST-BPO fortement positif sont inhibés par BPO, mais également par l'ampicilline, le céfamandole. La technique de l'inhibition du RAST semble surévaluer le risque de réactions croisées (tableau I).

Les tests cutanés aux céphalosporines sont limités aux médicaments natifs car les produits de dégradation sont inconnus. La limite d'interprétation de ces tests tient à l'allergène inconnu, la dose à utiliser, la signification clinique d'un test cutané positif ou négatif.

Chez les patients ayant une allergie confirmée à la pénicilline (histoire clinique positive, tests cutanés positifs), l'administration de céphalosporine doit être considérée comme à risque et contre-indiquée. Si des céphalosporines sont nécessaires, un test de provocation doit être envisagé. S'il est bien toléré, le traitement pourra être administré chez un patient soigneusement surveillé [4].

Monobactames et carbapénèmes

Les monobactames, avec comme chef de file l'aztréoname, possèdent un noyau monocyclique bêta-lactame et une chaîne latérale. Les études expérimentales et cliniques faites chez des patients allergiques aux céphalosporines et pénicillines ont montré que l'aztréoname n'entraîne que peu de réactions croisées. Celles-ci sont attribuées à sa chaîne latérale. Les anticorps de lapin dirigés contre l'aztréoname sont seulement inhibés par la céftazidime qui a la même chaîne latérale mais pas par les autres pénicillines ou autres céphalosporines [2, 30]. De ce fait, il ne faut pas prescrire d'aztréoname chez l'allergique au céftazidime. Une allergie isolée à cette molécule a été décrite, confirmée par des tests cutanés et de provocation positifs [12]. Les monobactames ne sont pas contre-indiqués chez les allergiques aux pénicillines [18].

Les carbapénèmes ne partagent pas l'absence de réactions croisées observées avec les monobactames. Le chef de file est l'imipénème. Il possède comme les pénicillines un noyau bicyclique avec une partie bêta-lactame. Il est associé avec la cilastatine, inhibiteur spécifique de la dihydropeptidase I rénale, enzyme responsable du métabolisme de l'imipénème. Aucune réaction allergique

n'a été observée avec la cilistatine. Les réactions croisées observées surtout au niveau des déterminants mineurs des pénicillines et de l'imipénème suggèrent que la structure du noyau puisse donner des déterminants identiques [31]. Les chaînes latérales de ces deux molécules sont très différentes. Il est donc licite de contre-indiquer les carbapénèmes chez les patients allergiques aux pénicillines.

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE RÉACTION AUX PÉNICILLINES

Devant une réaction immédiate, urticarienne et/ou anaphylactique, si le bilan cutané est négatif (85 %), le risque de voir apparaître une nouvelle réaction lors de la réintroduction des pénicillines est de 3 à 15 p. cent. Si le bilan cutané est positif (15 à 20 %), le risque de réactions allergiques varie entre 50 à 75 p. cent. Dans ce cas, si une antibiothérapie est indiquée, le choix sera soit une alternative thérapeutique en administrant un antibiotique d'une autre famille, soit une nécessité absolue d'une pénicilline et il faudra alors faire une accoutumance [10, 35, 38, 40, 41]. Quel que soit le protocole, cette technique est efficace avec un minimum de réactions.

Devant une réaction retardée, 72 heures après l'arrêt du traitement, à type d'éruption maculopapuleuse, les tests cutanés ne sont indiqués que pour éliminer une réaction dépendante des IgE. Dans ce cas, un nouveau traitement avec les pénicillines est possible avec un risque identique de réactions secondaires à celui de la population générale. Il est cependant conseillé de prescrire des traitements de courte durée (5 jours).

RÉFÉRENCES

- Adkinson N.F. Jr., Thompson W.L., Maddrey W.C. et coll. - Routine use of penicillin skin testing as an inpatient service. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 22.
- Adkinson N.F. Jr., Saxon A., Spence M.R., Swabb E.A. - Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Rev. Infect. Dis.*, 1985, 7 (suppl.), S613-S621.
- Ahlstedt S., Kristofferson A. - Immune mechanisms for induction of penicillin allergy. *Prog. Allergy*, 1982, 30, 67-134.
- Anderson J.A. - Cross-sensitivity to cephalosporins in patients allergic to penicillin. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1986, 5, 557-561.
- Audicana M., Bernaola G., Urrutia I. et coll. - Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy*, 1994, 49, 108-113.
- Blanca M., Perez E., Garcia J. et coll. - Anaphylaxis to amoxycillin with good tolerance to benzylpenicillin. *Allergy*, 1988, 43, 812-814.
- Blanca M., Fernandez J., Miranda A. et coll. - Cross-reactivities between penicillin and cephalosporins. Clinical and immunological studies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 381-385.
- Blanca M., Vega J.M., Garcia J. et coll. - Allergy to amoxycillin with good tolerance to other penicillins. Study of the incidence in patients allergic to beta lactams. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 20, 475-481.
- Blanca M., Moreno F., Mayorga C. et coll. - Immunochemical analysis of the specificities of IgE antibodies directed to benzyl penicilloyl. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1992, 93, 439-442.
- Borish L., Tamir R., Rosenwasser L.J. - Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 14-19.
- Brown B.C., Price E.V., Moore M.B. - Penicilloyl polylysine as an intradermal test of penicillin sensitivity. *JAMA*, 1964, 189, 599-604.
- Candarso A.I., Saez Jimenez S.A., Vidal C., Rodriguez M. - Aztreonam induced anaphylaxis. *Lancet*, 1990, ii, 746-747.
- De Weck A.L. - Drugs as allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 1047-1050.
- Eisen H.N., Orris L., Belman S. - Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens: the dependence of elicitation on hapten combination with proteins. *J. Exp. Med.*, 1952, 95, 473-487.
- Erfmeyer J.E. - Penicillin allergy. *Clin. Rev. Allergy*, 1986, 4, 171-188.
- Gadde J., Spence M., Wheeler B., Adkinson N.F. - Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*, 1993, 270, 2456-2463.
- Green G.R., Rosenblum A.H., Sweet L.C. - Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 60, 339-345.
- Kishiyama J.L., Adelman D.C. - The cross-reactivity and immunology of β -lactam antibiotics. *Drug Safety*, 1994, 10, 318-327.
- International Rheumatic Fever Study Group - Allergic reactions to long-term penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*, 1991, 337, 1308-1310.
- Levine B.B. - Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 1115-1125.
- Levine B.B., Redmond A.P. - Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1969, 35, 445-455.
- Levine B.B., Zolov D.M. - Prediction of penicillin allergy by immunologic tests. *J. Allergy*, 1969, 43, 231-244.
- Lin R.Y. - A perspective on penicillin allergy. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 930-937.
- Lucey D.R., Zajac R.A., Melcher G.P. et coll. - Serum IgE levels in 622 persons with human immunodeficiency virus infection: IgE elevation with marked depletion of CD4+ T-cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1990, 6, 427-429.
- Mendelson L.M., Ressler C., Rosen J.P. et coll. - Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 76.
- Moreno F., Blanca M., Mayorga C. et coll. - Studies on the specificities of IgE antibodies to amoxycillin and benzyl penicillin using different parts of these molecules. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 361.
- Ressler C., Mendelson L.M. - Skin test for diagnosis of penicillin allergy. Current status. *Ann. Allergy*, 1987, 59, 167-170.
- Rose B. - Allergic reactions to penicillin. *J. Allergy*, 1953, 24, 383.
- Rudolph A.H., Price E.V. - Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics: a national survey. *JAMA*, 1973, 223, 99.
- Saxon A., Gilden N.B., Albert S.R., Daniel C.A. - Immediate hypersensitivity reaction to beta-lactam antibiotics. *Ann. Int. Med.*, 1987, 107, 204-215.
- Saxon A., Adelman A., Petel A. et coll. - Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 213-217.
- Silviu Dan F., McPhillips S., Warrington R. - The frequency of reactivity to side chain determinants in immediate hypersensitivity to penicillins. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 228.

33. Sogn D.D. – Penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 589-593.
34. Spengler H., de Weck A.L. – Evaluation of genetic control of the immune response to penicillin in man. *Monogr. Allergy*, 1977, 11, 116-123.
35. Stark B.J., Earl H.S., Gross G.N. *et coll.* – Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 523-532.
36. Stember R.H., Levine B.B. – Prevalence of allergic diseases, penicillin hypersensitivity and aeroallergen hypersensitivity in various populations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, 51, 100.
37. Sullivan T.J., Wedner H.J., Shatz G.S. *et coll.* – Skin testing to detect penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68, 171-180.
38. Sullivan T.J., Yecies L.D., Shatz G.S. *et coll.* – Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered β -lactam antibiotics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 275-282.
39. Van Arsdel P.P. Jr. – Allergic reactions to penicillin. *JAMA*, 1965, 191, 172-173.
40. Vervloet D., Pradal M. – Drug allergy, pp. 55-59, SM Ewert AB, Sunduberg, Sweden, 1992.
41. Ziaya P.R., Hankins G.D.V., Gilstrap L.C., Halsey A.B. – Intravenous penicillin desensitization and treatment during pregnancy. *JAMA*, 1986, 256, 2561-2562.



Nom, Prénom Adresse vous commande _____ exemplaires du numéro 33-34 / 35-36/1996 de La Semaine des Hôpitaux, consacré à la : RÉPARTITION DU PERSONNEL MÉDICAL DES HÔPITAUX DE LA RÉGION ILE-DE-FRANCE ☐ Hôpitaux dépendant de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris ☐ Hôpitaux ne dépendant pas de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris ☐ Index alphabétique du personnel médical Prix unitaire : 550 F, port compris. ci-joint un règlement de F, à l'ordre de La Semaine des Hôpitaux chèque bancaire ☐ chèque postal ☐ date : _____ signature : _____	BULLETIN DE COMMANDE
à retourner à La Semaine des Hôpitaux – Service Diffusion 31, boulevard de Latour-Maubourg – 75343 PARIS Cedex 07	