

## اختبارات التحسس الجلدية واختبارات التحدي الفموية عند 20 مريض لديهم اشتباه بالحساسية على البتالاكتامينات في مشافي جامعة تشرين-اللاذقية - سورية

الدكتور غياث معروف \*

(تاريخ الإيداع 23 / 8 / 2016. قُبل للنشر في 7 / 3 / 2017)

### □ ملخص □

تعد البتالاكتامينات الصادات الحيوية الأكثر وصفاً واستهلاكاً في كل أنحاء العالم، كما يعتبر الارتكاس التحسسي عليها شائع عند العديد من المرضى إلا أن أقلية فقط من هذه الارتكاسات تنتج عن آلية تحسسية مناعية حقيقية. هنا نقدم تجربتنا في الاستقصاءات التحسسية على البتالاكتامينات في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية. لإثبات أو نفي الحساسية على البتالاكتامينات، تم إجراء اختبارات الحساسية الجلدية ( اختبارات الوخز واختبارات الحقن داخل الأدمة باستخدام كل من المحددات الرئيسية الكبرى ( PPL) والصغرى (MDM) للبنسلين والبتالاكتامينات الحلولة عند 20 مريضاً سجلوا ارتكاساً أو أكثر عند استخدام صادات البتالاكتامينات. تم إجراء اختبارات التحدي الفموية عند المرضى في حال كانت الإختبارات الجلدية سلبية. أظهرت نتائجنا أن اختبارات التحسس الجلدية على البتالاكتامينات كانت إيجابية عند مريض واحد فقط. أكدت اختبارات التحدي الفموية نتائجنا إذ كانت سلبية عند المرضى الذين كانت اختباراتهم الجلدية سلبية. أكثر من ذلك هذه النتائج تظهر أن القيمة التشخيصية والقيمة التنبؤية للإختبارات الجلدية على البتالاكتامينات هي جيدة بما أنه لم يشاهد أي اختبار تحدي إيجابي لدى المرضى ذوي اختبارات التحسس الجلدية السلبية. بالنتيجة، تعد هذه الدراسة الأولى في سوريا على الارتكاسات المباشرة على صادات البتالاكتامينات وقد أظهرت الحاجة لإجراء الإختبارات الجلدية عند المرضى المشتبه بحساسيتهم عليها لتأكيد أو نفي وجود هذه الحساسية بسبب الحاجة لهذه الأدوية واسعة الطيف والخوف من إعطائها.

**الكلمات المفتاحية:** البتالاكتامينات، التحسس الدوائي، اختبارات التحسس الجلدية، اختبارات الحقن داخل

الأدمة، اختبارات التحدي الفموية، فرط الحساسية المباشرة.

\* مدرس المناعة والحساسية- قسم الداخلية- كلية الطب البشري - جامعة تشرين -اللاذقية - سورية  
مدير مركز بحوث الأمراض التنفسية المزمنة - جامعة تشرين -اللاذقية - سورية

## **Skin and oral challenge tests performed on 20 patients with suspected beta-lactam allergy in Tishreen University Hospitals – Lattakia**

**Dr. Ghyath Maarof\***

(Received 23 / 8 / 2016. Accepted 7 / 3 / 2017)

### **□ ABSTRACT □**

Betalactams are the most commonly prescribed antibiotics worldwide. Suspected allergic reactions to Betalactams are often reported in patients, but only a minority of these reactions results from real immunological mechanism. Here we present our experience in allergological investigation of Betalactam reactions in Tishreen University hospital in Lattakia.

To confirm or rule out the suspected diagnosis, Skin tests (pricks and Intradermal tests with PPL (Penicilloyl-polylysine), MDM (minor determinants) and soluble Betalactams) were performed in 20 patients reporting one reaction or more to Betalactam antibiotics. Oral provocation tests (OPT) were performed in patients with negative skin tests.

Our results showed that Skin tests to PPL, MDM and Betalactams were positive in only two patients. The OPT confirmed our results as they were positive in those two positive skin tests patients (allergy to Clavulanic acid). Moreover, these results suggest that the diagnostic and predictive value of skin tests to Betalactam antibiotics is good, as no positive OPT was observed in patients with negative skin tests. In conclusion, suspected allergic reactions to Betalactam antibiotics remain a relevant problem due to the need of these wide variety of drugs. This is the first study in Syria to date on immediate allergic reactions to Betalactam antibiotics and it showed the necessity to performed skin tests in suspected patients.

**Keywords:** Betalactams, Drug allergy, Skin tests, Intradermal tests, Oral provocation tests (OPT), Immediate allergic reactions.

---

\* Assistant Professor in Allergy and clinical immunology; Department of Internal Medicine - Faculty of Medicine - Tishreen University –Lattakia-Syria.  
Director of Chronic Respiratory Diseases Research Centre- Tishreen University - Lattakia-Syria.

## مقدمة:

تشكل البتالالاكتامينات مجموعة واسعة الطيف من الصادات الحيوية الأكثر استخداماً وتتميز بنيتها بوجود حلقة البتالالاكتام. تحتل هذه المجموعة المرتبة الأولى بين الصادات بإحداثها لارتكاسات فرط الحساسية بنسبة حوالي 7-20% من المرضى المتناولين لها حسب الدراسات المختلفة (1، 2، 3).

يعد الطفح الحطاطي الحمامي (Maculopapular rash) الارتكاس الأكثر شيوعاً والعرض الأكثر الذي يراجع من أجله المرضى إذ يشكل حوالي 75% من الحالات، بينما يشكل الشري (Urticaria) معالوذية الوعائية (Angioedema) حوالي 20-25% من الحالات (4). بقية الارتكاسات مثل الصدمة التأقية (Anaphylaxis) والحمامي المتعددة الأشكال (Erythema Multiforme) والتسمم الجلدي (Toxidermia) هي نادرة جداً إلا أنها خطيرة ومهددة للحياة (4).

يزداد خطر ارتكاسات فرط حساسية كلما كانت مباشرة وسريعة (أقل من ساعتين من تناول الأخير للدواء) بينما يكون الخطر أقل في ارتكاسات فرط الحساسية الأخرى (الأنماط غير المباشرة) باستثناء تسمم الجلد الذي قد يهدد الحياة (1، 5).

يعتمد تشخيص ارتكاسات فرط حساسية على البتالالاكتامات على القصة السريرية المفصلة يليها اختبارات التحسس الجلدية (Skin tests) (6، 7) تشمل الإختبارات الجلدية ذات القراءة المباشرة اختبارات الوخز (Pricks tests) واختبارات الحقن داخل الأدمة (Intradermal tests) ويتم قراءتها خلال 15-20 دقيقة. تستخدم اختبارات فرط الحساسية المباشرة في الطفح الجلدي مع أو بدون وذمة وعائية وفي الصدمة التأقية ذات النمط السريع أو السريع جداً بالمقابل تستخدم الاختبارات الجلدية الرقعية (Patch tests) في تشخيص فرط الحساسية غير المباشر (المتأخر) وتكون قراءتها بعد 48-72 ساعة (6، 7).

يعتمد التشخيص الأكيد والقاطع على اختبارات التحدي الفموية أو إختبارات إعادة الإعطاء (Oral Challenge) ضمن وسط استشفائي مجهز وذلك في حال سلبية الإختبارات الجلدية (8). في هذه الدراسة نقدم تجربة المشفى الجامعي في جامعة تشرين في التعامل مع المرضى المشتبه لديهم ارتكاسات فرط الحساسية من النمط المباشر على الصادات الحيوية من عائلة البتالالاكتام.

## أهمية البحث وأهدافه:

تعتبر الدراسة الأولى من نوعها في سوريا حول التحسس الدوائي بشكل عام وحول التحسس على الصادات الحيوية وعلى رأسها عائلة البتالالاكتام. هناك مجموعة كبيرة من المرضى تم حرمانها من أدوية البتالالاكتام لسنوات عديدة من الممارسة الخاطئة بناءً على ارتكاس واحد أو أكثر حصل أثناء تناولهم لأدوية البتالالاكتام لمعالجة حالة مرضية معينة، لذلك كان من الهام إجراء اختبارات التحسس اللازمة لهؤلاء المرضى لتأكيد أو نفي هذه الحساسية مما يسمح لهم بإعادة استخدام هذه المجموعة الهامة من الصادات في حال سلبية الإختبارات.

## طرائق البحث ومواده:

تمت الدراسة في مستشفى تشرين الجامعي في محافظة اللاذقية بالتعاون مع مركز بحوث الأمراض التنفسية وذلك على مجموعة من عشرين مريض مشتبه بحساسيتهم للبنسلينات أو السيفالوسبورينات راجعوا العيادة التحسسية من أجل إثبات أو نفي الحساسية على البنزلاتامينات. تم استخدام مجموعة شاهد مؤلفة من 20 شخص ليس لديه قصة حساسية على الأدوية ويتناولون بانتظام أدوية البنزلاتام (البنسلينات أو السيفالوسبورينات) في حال إلتانات الطرق الهوائية. تم أخذ قصة سريرية مفصلة من جميع المرضى شملت نوع المرض والصاد المستخدم ونمط الارتكاس والمدة الزمنية الفاصلة بين تناوله وحدوث الارتكاس السريري وعدد مرات الحدوث. تم إجراء اختبارات الوخز الجلدية واختبارات الحقن داخل الأدمة على الوجه الأمامي للساعد المحددات الرئيسية الكبرى (Penicilloyl-PolylysinePPL) والصغرى (Minor Determinant MixtureMDM) للبنسلين وكل من phenoxymethylpenicillin(PhmP) وbenzylpenicillin (BP) أما بالنسبة للأموكسيسيلين Amoxicillin(AX) فقد تم استخدام الأوغمنتين Amoxicillin/Clavulanic acid (Augmentin) لكونه الأكثر استخداماً حالياً في سوريا بشكلها السائل بتركيز متزايدة معيارية.

تم إجراء التمديد بواسطة محلول كلور الصوديوم 0,9% وحقن المادة للمرضى المشتبه بحساسيتهم المباشرة للبنزلاتامينات ومجموعة الشاهد بجرعات متزايدة كل 15 - 20 دقيقة كما هو موصوف وحسب المبادئ التوجيهية ل-ENDA/EAACE وذلك بالتركيز الثلاثة التالية 3-10 و 2-10 و 1-10 (9). هذه التركيزات نوعية وليست مخرشة من خلال مجموعة الشاهد.

تم اعتبار الإختبارات الجلدية إيجابية في حال كان قطر الحطاطة أكثر من 3 ملم مصحوبة بحمامة بعد عشرين دقيقة من إجراء الاختبار (10). أما بالنسبة لإختبارات الحقن داخل الأدمة فتم قياس الانتثار بعد الحقن وبعد 20 دقيقة وتم اعتبار الاختبار إيجابي إذا زاد القطر عن 3ملم في القراءة الثانية (10). تم الاكتفاء بإيجابية اختبارات الوخز الجلدية وفي حال سلبيتها يتم إجراء اختبارات الحقن داخل الأدمة وفي حال سلبية الأخيرة يتم إجراء اختبار التحدي (إعادة الإعطاء).

تم استخدام الهيستامين هيدروكلوريد كشاهد إيجابي ومحلول كلور الصوديوم 0,9% كشاهد سلبى. تمت معايرة أضداد ال-IgE المصلية الكلية بتقنية RAST.

تم إجراء إختبارات التحدي بطريقة مفردة الاستعماء أولاً عن طريق إعطاء الدواء الوهمي (Placebo) ثم بجرعات متزايدة من المادة الدوائية المحسنة المتهمة بتركيز متزايدة كل 20دقيقة حتى الوصول إلى ثلثي الجرعة اليومية (11، 12). تمت جميع الإختبارات في المشفى تحت مراقبة مشددة للضغط والعلامات الحيوية و مقياس ذرة الجريان (Peak flow meter) لجميع المرضى خلال جميع مراحل مع الاستعداد في حال ظهور أي أعراض (8).

## النتائج والمناقشة:

### النتائج:

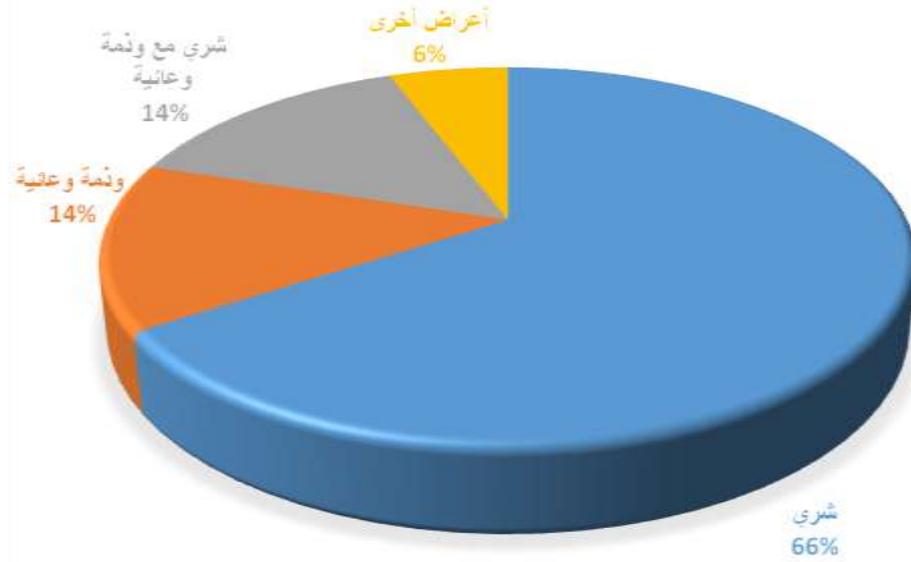
أظهرت القصة السريرية المفصلة للمرضى العشرين المراجعين أن لديهم ارتكاسات يشبه بكونها من طبيعة تحسسية بعد تناول صادات حيوية من عائلة البنزلاتامينات (البنسلين الفموي والأموكسيسيلين (الأوغمنتين)) نتيجة

الإصابة بإنتانات تنفسية علوية/سفلية أو إلتهاب بلعوم ولوزات. تراوحت أعمار المرضى من 12 - 60 سنة (وسطياً 24 سنة) ونسبة الذكور إلى الإناث 11/9.

كانت الأعراض الجلدية التي شكى منها المرضى هيالأشيع وشملت كل من ال طفح الحطاطي الحمامي/الشري المعمم، الوذمة الوعائية (الشكل 1). شملت بقية الشكايات المرافقة أعراض هضمية كالمغص والإسهال والغثيان وأعراض تنفسية كضيق النفس والسعال(الشكل 2). شملت الأدوية المتهمة كل من البنسلين (Penicillin) (عند 6 مرضى) و الأموكسيسيللين (AX)(عند 3 مريض) والأوغمنتين (AG) (عند 11 مريض) بنسبة 55%. تبين وجود أرضية تحسسية أو التأتب (Atopy) عند 20 % من المرضى (4 مرضى) مع ارتفاع أضعاد ال IgE الكلية من 90-650 IU/ml(وسطياً 350 IU/ml) علماً أن المريض إيجابي إختبارات التحسس لديه أرضية تأتبية مع ارتفاع أضعاد ال IgE.



الشكل (1) شري لدى مريض بعد تناول أدوية البتالاكتام



الشكل (2) توزيع شكايات المرضى المشتبه بحساسيتهم لمركبات البنثالامينات

كانت الفترة الزمنية الفاصلة بين حدوث آخر ارتكاس تحسسي وبين إجراء الإستقصاءات والإختبارات التحسسية هي 12 شهر إلى 16 سنة (وسيطياً 5.5 سنوات). تراوحت عدد مرات حدوث الارتكاس بعد تناول البنثالامينات بين مره واحدة (عند 11 مريض) ومرتين (عند 5 مريض) و ثلاث مرات كحد أقصى (عند 4 مريض). كانت نسبة تواتر حدوث الارتكاسات أكبر كلما كان العمر الذي تم تناول الصاد الحيوي فيه أصغر. أظهرت إختبارات التحسس الجلدية إيجابية مريض واحد فقط ( 5% من المرضى) وذلك على كل من (PPL)، (MDM)، (PhmP)، (BP)، (AX) و (AG) الشكل (3). بالرجوع إلى القصة المرضية تبين أن هذا المريض لديه أعراض شديدة من شري معمم ووذمة وعائية مع زلة تنفسية بعد تناول صادات البنثالامينات. أكدت نتائج إختبارات التحدي الفموية نتائج إختبارات التحسس الجلدية إذ لم تحدث أي ارتكاسات تحسسية بعد إعطاء الدواء عند المرضى سلبية إختبارات التحسس.



الشكل (3) ويظهر إيجابية إختبارات التحسس الجلدية على البنثالامينات المدروسة

## المناقشة:

تشكل ارتكاسات فرط الحساسية على البتالكتامات نسبة (10-20)% حسب الدراسات العالمية (1، 2، 3)، أما في سوريا لا توجد دراسات إحصائية حول الموضوع إلا أن الكثير من المرضى يمتنعون عن تناول صادرات البتالكتام للاشتباه بحساسيتهم عليها بناءً على ارتكاس جلدي خلال العلاج. بينت دراستنا أن فقط 5% من المرضى المشتبه بحساسيتهم هم فعلاً متحسسين على البنسلينات وهذا ينسجم مع الدراسات العالمية إذ تعد البتالكتامينات الأكثر إحداثاً للحساسية الدوائية ولكن في نفس الوقت الأكثر إتهاماً وبشكل ظالم لإحداث الحساسية (13). قد يعزى سبب الاتهام الظالم لها لكثرة استخدامها وشيوع الارتكاسات الجلدية خلال فترة الخمج عند الأطفال (14). قد يعزى الارتكاس المعمم بشكل عام إلى الخمج بحد ذاته الذي وصف الدواء أو الصاد الحيوي من أجله (14) وفي بعض الأحيان يعزى إلى الأدوية الأخرى المشاركة للصادات الحيوية التي أعطيت في مثل هذه الحالة كمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو خافضات الحرارة (15).

لا تزيد الأرضية التحسسية أو التأتمن خطر الإصابة بفرط الحساسية على الصادات الحيوية من حيث الشيوع إذ أن 3 أشخاص ذوي بنية تحسسية وليس لديهم حساسية على البتالكتام لكنها قد تقاوم خطر الارتكاس في حال حدوثه (16).

يبدأ التشخيص بالاستجواب المفصل، لكنه يبني بشكل أساسي على الإختبارات الجلدية وبشكل مؤكد بناءً على اختبارات (التحدي) أو إعادة الإعطاء للدواء.

قد تعزى سلبية الإختبارات إلى الفترة الزمنية الطويلة من الابتعاد عن الصادات المتهمة إذ بلغت هذه المدة 16 سنة ونصف عند أحد المرضى. بينت الدراسات أنه يجب ألا تجرى الإستقصاءات والإختبارات بعد وقت قصير من حدوث الارتكاس (17، 18، 19) (في دراستنا أقصر فترة كانت 12 شهر والفترة الوسطية هي 5.5 سنة). في الواقع من الشائع اكتشاف التحسيس المؤقت خلال أو في نهاية العلاج الذي قد يكون متحمل بشكل جيد، كما أنه وعند الأشخاص المتحسسين على البتالكتامينات فإن معدل التحسيس يكون ضعيف في نهاية العلاج من الارتكاس ويزداد ليبلغ حده الأقصى خلال فترة من ثلاثة إلى ست أشهر من الارتكاس. بالمقابل يجب ألا تجرى الإستقصاءات والإختبارات بعد فترة طويلة جداً بعد الارتكاس إذ تصبح سلبية بمعدل 15% كل سنة و يصبح عيار أزداد الـ IgE النوعية سلبية بمعدل 50% كل عام (17)، وحسب الدراسات فإن إن الفترة المثالية لإجراء الإختبارات هي بين الأسبوع السادس والشهر السادس (17، 18، 19).

تُجرى الإختبارات الجلدية بالشكل السائل للبتالكتامينات للأنماط المختلفة حسب البروتوكولات إذ أن القيمة التشخيصية لها جيدة وتسمح بتحديد المرضى المتحسسين على مادة أو أكثر من عائلة البتالكتامينات من نفس الصنف أو من أصناف مختلفة.

تنتج الارتكاسات المتصالبة بشكل أساسي بسبب التشابه بين السلاسل الجانبية للبتالكتامينات وبشكل أساسي بين البنسلينات وبين السيفولوسبورينات من الجيل الأول ويكون خطرها مرتفع عند المرضى الذين لديهم ارتكاسات تأقية.

إذا كانت الإختبارات الجلدية ذات القراءة المباشرة سلبية فإن التشخيص يعتمد بشكل أساسي على اختبارات التحدي (إعادة الإعطاء) وهذا ما حصل في دراستنا (13). تجرى اختبارات التحدي في وسط استشفائي تحت مراقبة

مشددة ولا تجرى إلا بالنسبة للبتالكتامينات المشتبه بها والتي تعتبر ضرورية ومفيدة للمريض. تجرى اختبارات إعادة الإعطاء للأطفال ذوي الارتكاس غير الخطير وهي مضاد استطباب عند مرضى الارتكاس أو تسمم الجلد الشديد جداً. تعد القيمة التشخيصية ضعيفة للإختبارات المصلية التي تستخدم في اختبارات فرط الحساسية المباشرة (وهي معايرة أصداد IgE المصلية النوعية واختبارات تفعيل الأسات) والإختبارات غير المباشرة (مثل اختبارات تفعيل اللقفاويات على البتالكتامينات) وبعض الدراسات تعتبرها غير ضرورية بسبب ازدياد سلبية عيار أصداد الـ IgE النوعية مع مرور الوقت. أما بقية الإختبارات لا يمكن إجراؤها إلا في المختبرات العالية التخصص. لم نقوم بمعايرة الأصداد النوعية للبتالكتامينات بسبب صعوبة تأمينها وكلفتها والإجماع على ضعف القيمة التشخيصية لها حسب الدراسات (20، 21).

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

تعد الحساسية على البتالكتامينات ظاهرة معروفة وشائعة ويمكن أن تؤدي إلى صدمة تأقية أو الموت. يعتمد تأكيد أو عدم تأكيد الحساسية على البتالكتامينات على الاستقصاءات الشاملة وتشمل الاستجابات المفصل والاختبارات الجلدية واختبارات إعادة الإعطاء. تعد هذه الدراسة العلمية والعملية الأولى في سوريا حول الحساسية على البتالكتامنا إذ بينت دراستنا أن ليس كل ارتكاس يحصل أثناء فترة العلاج بالبتالكتامينات هو حساسية عليها إذ يسجل عدد كبير من حالات الارتكاس عند المرضى المعالجين بالبنسلينات إلا أن نسبة قليلة منهم ( 5% حسب دراستنا) لديهم اختبارات تحسس إيجابية للمادة المشتبه أو للصاد الحيوي المشتبه ونسبة 10% فقط (حسب دراستنا أيضاً) لديهم حساسية حقيقية على المادة المشتبه. تبقى اختبارات إعادة الإعطاء الفيصل في تحديد. يجب عدم حرمان المرضى من العلاج بعائلة هامة جداً من الصادات وهي عائلة البتالكتامينات لمجرد حدوث ارتكاس تحسسي أثناء العلاج. بالمقابل يجب توجيه هؤلاء المرضى إلى العيادة التحسسية لإجراء لنفي أو تأكيد هذه الحساسية.

### التوصيات:

نوصي بشكل عملي بلبتباع المقاربات التالية:

أولاً: في حال الارتكاسات التأقية الخطيرة (الارتكاسات التحسسية المباشرة والسريعة)، يجب وقف إعطاء كل عائلات البتالكتامينات ويجب إجراء الإستقصاءات (اختبارات التحسس الجلدية واختبارات التحدي) إذا أمكن خلال 3-6 أشهر بعد الارتكاس. هذه المقاربة تسمح بتأكيد أو نفي الحساسية وتحديد إذا كان المريض متحسس على مادة واحدة أو أكثر من البتالكتامينات أو على عائلة أو أكثر من عائلات البتالكتامنا.

ثانياً: في حال الحكمة المعزولة أو الشري أو الوذمة بدون أعراض خطيرة يجب أيضاً إجراء الإستقصاءات إلا أن خطر الارتكاسات المتصالبة قليل لذلك من الممكن الانتظار لإجراء الإستقصاءات ووصف أدوية بتالكتام من عائلة أخرى وبشكل مفضل السيفالوسبورينات من الجيل الثالث في حالة الحساسية على البنسلين أو العكس.

ثالثاً: في حالة الانتبارات الحميدة ذات الطابع غير السريع وغير المباشر فيمكن إجراء إعادة الإعطاء للدواء المشتبه به في المنزل بالجرعة المعتادة وخلال عدة أيام (خارج فترة الخمج) لنفي الحساسية وفي حال حدوث ارتكاس مشابه يجب وقف العلاج وإعطاء مضاد هستامينيوكورتيزونات وإعادة إجراء الاختبارات خلال عدة أشهر.

## المراجع:

1. Ponvert CI, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, De Blic J ; *Pediatr Allergy Immunol*. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests 2011 Jun;22(4):411-8.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309–16.
3. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183–93.
4. Sanchez E, Torres MJ, Mayorga C, et al. Adversedrug reactions with an immunological basis: from clinical practice to basic research. *Allergy* 2002; 57 (Suppl.72): 41–44.
5. Sullivan T.J., Ong R.C., Gilliam L.K.: Studies of themultiple drug allergy syndrome , *J. Allergy Clin. Immunol.*,1989 ; 83 : 270.
6. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics.Position paper. *Allergy* 2003; 58: 961–72.
7. SastreJ., S. de Alergia Skin tests in the diagnosis of betalactam allergy *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002 ; 42 : 75-8.
8. Brockow 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.
9. Brochow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51.
- 10.Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A. Skin test protocols in immediate reactions to betalactams. *ACI Int* 2002; 14: 216–19.
- 11.Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, DemolyP. Drug provocation tests in patients with a history suggesting animmediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*.2004; 140:1001–6.
12. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin,and cephalosporin allergy: reliability of examinationassessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr*.1998;132:137– 43.
13. Paupe J., LE Bourgeois M., Bidat E.: Médicaments injustementexclus : tests de réintroduction, *Rev. Fr. Allergol.*,36: 155-61.
14. Mortureux P., Leaute-Labreze C., Legrain-LifermannV., Lamireau T., Sarlangue J., Taieb A.: Acute urticarialin infancy and early childhood : a prospective study, *Arch.Dermatol.*, 1998 ; 134 : 319-23.
15. Khoury L., Warrington R.: The multiple drug allergy syndrome: a matched-control retrospective study in patients allergic to penicillin, *J. Allergy Clin. Immunol*, 1996; 98: 462-4.
16. Levine B.B., Kotzlov D.M.: Prediction of penicillin allergy by immunological tests, *J. Allergy*, 1969; 43 : 231-44.
- 17.Blanca M., Torres M.J., Garcia J.J., Romano A., Mayorga C., DE Ramon E. et al. : Natural evolution of skin sensitivity in patients allergic to betalactam antibiotics, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999 ; 103 : 918-24.

18. Ponvert C., Chedevergne F., LE Bourgeois M., Deblic J., Paupe J., Scheinmann P. : Diagnostic des réactions d'hypersensibilité non immédiate aux bêta-lactamines chez l'enfant par les tests cutanés à lecture semi-retardée et retardée et par les tests de réintroduction, *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, 2001 ; 41 : 544-54.

19. BITTNER A., GREENBERGER P.A.: Incidence of re-sensitization after tolerating penicillin treatment in penicillin-allergic patients, *Allergy Asthma Proc.*, 2004; 25 : 161-4.

20. Sanz M.L., Garcia B.E., Prieto I., Tabar A., Oehling A.: Specific IgE determination in the diagnosis of beta-lactam allergy, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 1996 ; 6 : 89-93.

21. Saurat J.H., Ponvert C., Burtin C., Soubrane C., Lebelb., Beucher F., Paupe J. : « Lymphocyte transformation, leucocyte migration, specific IgE, IgM and IgE, before, during and after penicillin treatment without adverse reaction. A followup study », *Acta Allergol.*, 1976; 31: 1-17.