

Revue générale

Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques

Diagnostic and predictive values of skin tests with drugs and biological substances

C. Ponvert

Département de pédiatrie, service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Disponible sur internet le 20 décembre 2005

Résumé

Les tests cutanés à lecture immédiate sont indiqués chez les patients rapportant des réactions évoquant une hypersensibilité immédiate. Leur valeur diagnostique et/ou prédictive est bonne pour certains antibiotiques (bêta-lactamines notamment), les myorelaxants et le latex, et diverses autres substances (corticoïdes, colorants vitaux, certains antiseptiques et vaccins, etc.). Les tests doivent comporter des pricks et des intradermoréactions, lorsque les pricks sont négatifs. Les concentrations maximales à ne pas dépasser sont bien établies pour certains médicaments et substances biologiques (bêta-lactamines et myorelaxants, notamment). Pour les autres, il convient d'effectuer systématiquement des tests chez des sujets témoins, afin de déterminer les concentrations adéquates ne donnant pas (ou que peu) de faux positifs. La valeur diagnostique des tests cutanés à lecture non immédiate dépend du médicament en cause et du type de symptômes. Même si leur sensibilité et leur spécificité sont imparfaites et mal connues, ces tests présentent un intérêt réel dans l'exploration de certaines toxidermies, comme les érythèmes pigmentés fixes, les rashes maculopapuleux, et les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. D'une façon générale, les intradermoréactions paraissent plus sensibles que les patch-tests, mais ces derniers permettent de détecter des sensibilisations non détectées par les intradermoréactions chez un certain nombre de patients. On recommande d'effectuer les tests cutanés dans un délai de six mois à deux ans après la réaction, ne serait ce que pour conserver une anamnèse fiable. Toutefois, les sensibilisations retardées aux médicaments sont plus durables que les sensibilisations immédiates, et peuvent être détectées de nombreuses années après la réaction.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Immediate-reading skin tests (pricks and intradermal tests) are indicated in patients reporting symptoms suggesting immediate-type hypersensitivity reactions. The diagnostic and/or predictive value of these tests is good with betalactams, latex and myorelaxants, and several other substances such as corticosteroids, dyes, antiseptics, vaccines, etc. Non irritant concentrations have been determined for several substances (betalactams, myorelaxants, etc.), but are unknown for numerous other substances. For other substances, non irritant concentrations in skin tests should be evaluated in control patients, in parallel with skin tests performed in patients. The diagnostic value of nonimmediate-reading skin tests is highly variable, and depends on the drug and the nature of the symptoms. Although the sensitivity and the specificity of nonimmediate-reading skin tests are not perfect, these tests are useful in the diagnosis of mild to moderately severe toxidermias, such as nonimmediate urticarias and angio-oedemas, fixed drug eruptions, maculopapular rashes, and acute generalized exanthematic pustulosis. In contrast, their diagnostic value is low in potentially severe toxidermias. The diagnostic value of responses in intradermal tests is usually higher than in patch-tests. However, patch-tests may be positive in few patients with negative intradermal tests. Ideally, skin tests should be performed between 6 weeks and 1 to 2 years after the clinical reaction. However, most nonimmediate drug sensitizations can be diagnosed several years later.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie-hypersensibilité médicamenteuse ; Intradermoréaction ; Prick-test ; Patch-test ; Test cutané

Keywords: Drug allergy-hypersensitivity; Intradermal test; Prick-test; Patch-test; Skin test

Adresse e-mail : pneumo.pediatrie@nck.ap-hop-paris.fr (C. Ponvert).

1. Introduction

Selon la classification déjà un peu ancienne, mais bien pratique, de Gell et Coombs [1], les réactions d'hypersensibilité (HS) médicamenteuse sont classées en quatre grands types : les types I (HS immédiate ou HSI, liée aux IgE), II (HS par cytotoxicité liée aux IgM et/ou IgG, comme les anémies hémolytiques induites par les pénicillines), III (HS semiretardée, par complexes immuns à IgM et/ou IgG, comme le phénomène d'Arthus et la maladie sérique), et IV (HS retardée ou HSR, liée au recrutement et l'activation de lymphocytes T spécifiques). Tous médicaments et substances biologiques confondus, les données de la littérature indiquent que les réactions d'HSI sont les plus fréquentes (environ 40 %), suivies par les réactions d'HSR (environ 30 %), d'HS du type II (environ 15 %), et d'HS semiretardée (environ 2,5 %). Viennent enfin des réactions dont l'immunopathogénie est complexe et incomplètement connue, comme les pneumopathies d'hypersensibilité et les fièvres isolées (environ 12,5 %), [2–4].

L'évaluation précise de la sensibilité, de la spécificité, et des valeurs prédictives positive et négative des tests cutanés (TC) aux médicaments est limitée par des facteurs d'ordre éthique (refus des tests de provocation chez les patients ayant des TC positifs, ainsi que chez les patients ayant des TC négatifs, mais rapportant des réactions préoccupantes pour des médicaments non indispensables ou pour lesquels il existe des traitements alternatifs).

Idéalement, les TC devraient être effectués avec la forme injectable de la substance accusée, ainsi qu'avec les substances appartenant à la même famille et à des familles proches, dans le but de détecter une éventuelle réactivité croisée, inconstante et variable d'un patient à un autre.

Ce sont les TC à lecture immédiate qui ont été le plus développés et étudiés, notamment pour les médicaments d'usage courant et/ou responsables de réactions anaphylactiques graves. Dans l'ensemble, lorsqu'ils sont effectués dans de bonnes conditions méthodologiques, ces tests ont une bonne valeur diagnostique et/ou prédictive, notamment pour les bêta-lactami-

nes et, peut-être, la rifampycine–rifamycine, pour les myorelaxants et le latex, et pour divers autres médicaments et substances biologiques comme le formaldéhyde (hémodialyse, certains vaccins), les corticoïdes, certains anticancéreux et immunosuppresseurs, certains colorants vitaux et antiseptiques, les vaccins cultivés sur œuf embryonné ou adsorbés sur de la gélatine, et, peut-être, les vaccins contenant des anatoxines et les vaccins antipneumococciques.

La valeur diagnostique et prédictive des patch-tests et photo-patch-tests est bien reconnue dans les eczémas (de contact, par ingestion ou injection) et les réactions photo-induites. En revanche, les intradermoréactions (IDR) à lecture retardée et les patch-tests ont donné des résultats incertains et controversés dans les autres réactions d'HSR aux médicaments, comme les urticaires retardées, les érythèmes pigmentés fixes (EPF), les rashes maculopapuleux (RMP), les érythèmes polymorphes (EP) et les toxidermies (potentiellement) sévères à type de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécroépidermolyse toxique (NET, antérieurement appelée syndrome de Lyell), de DRESS (*drug-induced reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Au moins en ce qui concerne les RMP, les EP généralisés et les toxidermies (potentiellement) sévères, la variabilité des réponses aux TC à lecture retardée résulte probablement du fait que ces affections sont la conséquence d'une réponse immunitaire complexe et évolutive, dont certains stades ne peuvent pas être explorés par les TC à lecture retardée dont nous disposons. Une nouvelle classification des réactions d'HSR aux médicaments a d'ailleurs été proposée récemment [5] (Fig. 1), avec des réactions :

- d'HSR(a) où les cellules effectrices, recrutées et activées par les lymphocytes T du type Th1 (LyTh1), sont des macrophages et des cellules apparentées, comme les cellules dendritiques–de Langerhans (exemple-type des eczémas et, peut-être, des EPF) ;
- d'HSR(b) où les lymphocytes sont des LyTh1 et Th2. En produisant de l'interleukine 5 (IL-5), ces derniers induisent

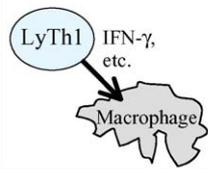
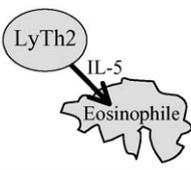
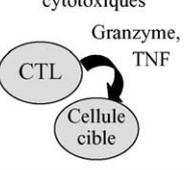
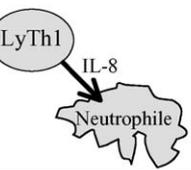
	Type IV(a)	Type IV(b)	Type IV(c)	Type IV(d)
Cellules et substances responsables	LyTh1 (IFN- γ , TNF- α)	LyTh2 (IL-5, IL-4, IL-10)	LyT cytotoxiques (perforine, granzyme B)	LyT (GM-CSF)
Antigène	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)	Membranaire (constitutif ou adsorbé)	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)
Mécanismes effecteurs	Activation des macrophages 	Activation des éosinophiles 	Activation des lymphocytes T cytotoxiques 	Activation des neutrophiles 
Exemples types	Eczémas, photo-allergies, urticaires retardées, EPF	RMP \pm toxidermies sévères (NET, DRESS)	RMP, toxidermies sévères (NET, DRESS)	PEAG
Abréviations : CPA (cellule présentatrice d'allergène), CTL (LyT cytotoxique), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), IFN (interféron), IL (interleukine), LyT (lymphocyte T), PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), RMP (rash maculo-papuleux), TNF (tumor necrosis factor)				

Fig. 1. Nouvelle classification des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments.

un important afflux d'éosinophiles dans les lésions (exemple-type des RMP) ;

- d'HSR(c) où, grâce à leur production d'interféron-gamma (IFN- γ), les LyTh1 recrutent et activent des lymphocytes T CD8 (cytotoxiques) qui, en produisant de la perforine-TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*), détruisent les cellules cibles (exemples-types de la NET et du DRESS) ;
- d'HSR(d), enfin, où les lymphocytes T libèrent de l'IL-8 et du GM-SCF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), chimiotactiques et activateurs des polynucléaires neutrophiles (exemple-type de la PEAG).

Les IDR à lecture retardée et les patch-tests sont incapables de révéler les sensibilisations retardées du type cytotoxique, ce qui explique probablement leur fréquente négativité dans les EP bulleux, les SSJ, les NET et les DRESS. En revanche, ils sont tout à fait capables de révéler les sensibilisations du type classique-tuberculinique (sous-type a), et, à un moindre degré, les sensibilisations retardées dont les mécanismes sont proches (sous-types b et d).

Le diagnostic des réactions d'HS semiretardée repose principalement sur l'anamnèse, éventuellement associée à des examens biologiques, tels les dosages des IgM/IgG antimédicamenteux (phénomène d'Arthus, maladie sérique), et des complexes immuns circulants et du complément pendant la période des symptômes (maladie sérique), la recherche d'une éosinophilie sanguine et une étude histologique et immunologique des lésions (vascularites « allergiques »). Les TC à lecture semiretardée ne sont ni standardisés ni validés, même s'ils ont été positifs chez quelques rares enfants rapportant des phénomènes d'Arthus ou des urticaires accélérées après des injections de rappel de vaccins contenant des anatoxines (communication personnelle : non publié).

Enfin, le diagnostic des réactions d'HS du type II, essentiellement représentées par des cytopénies et certaines atteintes rénales et hépatiques, repose avant tout sur l'anamnèse et des examens biologiques (tests de Coombs direct et indirect sur hématies, leucocytes et plaquettes, immunofluorescence directe, à la recherche de dépôts d'immunoglobulines et de com-

plément dans les tissus, et, éventuellement, recherche d'anticorps circulants antimédicamenteux), souvent difficiles à mettre en œuvre.

2. Tests cutanés à lecture immédiate

Les études les plus nombreuses et portant sur un grand nombre de patients ont été effectuées chez des patients rapportant des réactions présumées liées à une HSI aux bêta-lactamines, aux myorelaxants, au latex, et aux vaccins cultivés sur œuf embryonné. Toutefois, des études portant sur des cas isolés ou un faible nombre de patients suggèrent que les TC à lecture immédiate pourraient avoir une bonne valeur diagnostique et/ou prédictive pour d'autres médicaments et substances biologiques comme le formaldéhyde, les corticoïdes, certains anticancéreux et immunosuppresseurs, certains colorants et antiseptiques, les vaccins adsorbés sur de la gélatine, et, peut-être, les vaccins contenant des anatoxines et les vaccins antipneumococciques.

2.1. Médicaments anti-infectieux

2.1.1. Bêta-lactamines

Après l'interrogatoire, le diagnostic repose essentiellement sur les TC, et éventuellement sur des tests de réintroduction [6,7], la valeur diagnostique et prédictive des tests in vitro étant faible [8–10]. La démarche diagnostique des réactions (présu-mées) allergiques aux bêta-lactamines est représentée de façon schématique sur la Fig. 2.

Les TC à lecture immédiate sont effectués sous forme de pricks et d'IDR, selon un protocole bien standardisé, avec les déterminants majeurs (PPL : penicilloïl-polylysine) et mineurs (MDM : minor determinant mixture) de la pénicilline, et avec les formes solubles des diverses classes de bêta-lactamines (Tableau 1). Depuis peu, la PPL et la MDM ne sont plus disponibles, et les TC ne peuvent donc plus être effectués qu'avec les bêta-lactamines solubles. Il ne s'agit probablement pas d'un problème majeur, puisque les TC aux bêta-lactamines solubles paraissent plus sensibles que les TC à la PPL et aux MDM [11–13].

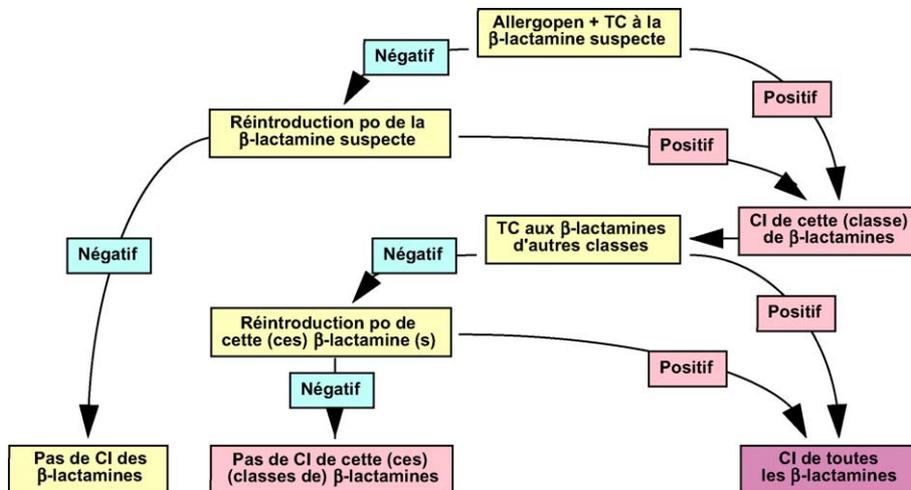


Fig. 2. Démarche diagnostique des réactions (présu-mées) allergiques aux bêta-lactamines.

Tableau 1
TC à lecture immédiate aux bêta-lactamines

<ul style="list-style-type: none"> ● Témoins ○ positif (histamine, phosphate de codéine) ○ négatif ● Allergopen ○ PPL (prick pur, IDR pure) ○ MDM – pricks 1/100^e — 1/10^e — pur – IDR 1/100^e — 1/10^e — pur ● Bêta-lactamines solubles ○ Benzyl-pénicilline – pricks 200/250 — 2 000/2 500 — ≤ 20 000/25 000 UI/ml – IDR 200/250 — 2 000/2 500 — ≤ 20 000/25 000 UI/ml ○ Autres bêta-lactamines – pricks 0,20/0,25 — 2,0/2,5 — 20/25 mg/ml – IDR 0,20/0,25 — 2,0/2,5 — 20/25 mg/ml

NB : pour certaines bêta-lactamines comme, par exemple, le céfotaxime et l'imipénème, les concentrations supérieures à 2,0/2,5 mg/ml donnent un pourcentage élevé de faux positifs.

La valeur diagnostique et prédictive des TC à lecture immédiate est bonne. Selon la littérature, ces tests permettent d'identifier 85 à 95 % des individus ayant une HSI aux bêta-lactamines, le risque de récurrence variant entre 50 % (symptômes peu graves) et plus de 80 % (histoire clinique évocatrice et préoccupante) lorsqu'ils sont positifs, et étant faible (≤ 2,5 à 15 %) lorsqu'ils sont négatifs. Dans notre expérience [14], 86,3 % des enfants ayant une HSI aux bêta-lactamines ont été identifiés par les TC, et seulement 13,7 % par les tests de réintroduction. Le risque de sensibilisation a été particulièrement élevé chez les enfants rapportant des réactions immédiates et graves. Plus de 20 % des enfants ayant des TC positifs en lecture immédiate étaient sensibilisés à plusieurs bêta-lactamines de la même classe ou de classes différentes. Il s'est essentiellement agi

Tableau 2
Réactivités croisées entre bêta-lactamines

Bêta-lactamine suspecte (DCI)	Bêta-lactamines de même classe	Bêta-lactamines de classes différentes
Amoxicilline (péni A)	Ampicilline, bacampicilline, pivampicilline, pénicilline G	Cefadroxyil, imipenem
Ampicilline (péni A)	Amoxicilline, bacampicilline, pivampicilline, pénicilline G	Cefaclor, cefadroxyil, cefalexine
Aztréonam (monobactame)		Ceftazidime
Bacampicilline	Amoxicilline, ampicilline, pivampicilline, pénicilline G	
Pénicilline G	Oracilline, amoxicilline, ampicilline, bacampicilline, pivampicilline	Cefamandole, cefalotine, cefaloridine
Cefaclor (C1G)	Cefalexine, cefadroxyil, cefradine	Ampicilline
Cefadroxyil (C1G)	Cefaclor, cefalexine, cefradine	Amoxicilline, ampicilline, imipenem
Cefalexine (C1G)	Cefaclor, cefadroxyil, cefradine	Ampicilline
Cefalotine (C1G)	Cefaloridine	Pénicilline G, cefamandole, cefoxitine, cefotaxime
Cefamandole (C2G)		Pénicilline G, cefaloridine, cefalotine, cefotetan
Cefotaxime (C3G)	Cefpodoxime, ceftazidime, ceftriaxone	Cefalotine, cefoxitine, cefuroxime
Cefotetan (C3G)		Cefamandole
Cefpodoxime (C3G)	Cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime	
Cefradine (C1G)	Cefaclor, cefadroxyil, cefalexine	
Ceftazidime (C3G)	Cefotaxime, cefpodoxime, ceftriaxone	Aztréonam
Ceftriaxone (C3G)	Cefotaxime, cefpodoxime, et ceftazidime	
Cefuroxime (C2G)		Cefotaxime
Cloxacilline (pénicilline M)	Oxacilline	
Imipenem (Carbapénème)		Amoxicilline, cefadroxyil
Oracilline (péni V)	Pénicilline G	
Oxacilline (péni M)	Cloxacilline	
Pipéracilline (uréidopénicilline)	Ticarcilline	
Pivampicilline (pénicilline A)	Amoxicilline, ampicilline, bacampicilline, pénicilline G	
Ticarcilline (carboxypénicilline)	Pipéracilline	

d'enfants rapportant des réactions anaphylactiques graves et immédiates (27 à 33 %, contre seulement 7 % des enfants rapportant d'autres types de réactions). Ces résultats concordent avec ceux d'autres études, en majorité effectuées chez des adultes [15–24]. Les réactivités croisées actuellement identifiées entre les bêta-lactamines des mêmes classes et de classes différentes sont indiquées dans le Tableau 2.

Le bilan d'HSI aux bêta-lactamines ne doit pas être effectué trop tôt après la réaction. En effet, une sensibilisation est détectable chez près de 90 % des individus, au cours ou au décours immédiat d'un traitement bien toléré par des bêta-lactamines [25]. Il semble s'agir d'une sensibilisation non pathogène transitoire, qui disparaît pendant les trois à six mois suivants chez la majorité des individus. Cette même étude montre aussi 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 TC (10–15 %) [26]. On estime donc que la période optimale pour effectuer le bilan se situe entre la sixième semaine et le troisième à sixième mois après la réaction, même si, chez les patients sensibilisés à plusieurs bêta-lactamines de la même classe et/ou de classes différentes, le taux de négativation des tests est plus faible que chez les patients monosensibilisés [26].

2.1.2. Autres anti-infectieux

Les réactions (présomées) liées à une HSI aux anti-infectieux autres que les bêta-lactamines paraissent relativement peu fréquentes [2,27–29], même si près de 40 % des enfants que nous avons explorés pour suspicion d'allergie aux bêta-lac-

tamines rapportaient des réactions présumées allergiques à d'autres médicaments anti-infectieux [14].

Une centaine de réactions évoquant une HSI aux quinolones a été rapportée. La majorité de ces réactions pourrait résulter d'une histaminolibération non spécifique [30,31]. Dans une revue de la littérature fondée sur une étude de huit cas personnels, Arboit et al. [32] suggèrent que les TC à lecture immédiate aux quinolones ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Cependant, la sensibilité des TC à lecture immédiate aux quinolones est controversée [33,34], et les faux positifs sont non exceptionnels chez les sujets témoins [35], probablement du fait du caractère histaminolibérateur non spécifique des quinolones évoqué plus haut. Comme dans le cas des allergies immédiates aux bêta-lactamines, ces tests permettent de mettre en évidence une réactivité croisée entre diverses quinolones de la même classe et de classes différentes chez un pourcentage non négligeable de patients [32,34,35].

Les études de patients rapportant des réactions présumées allergiques aux macrolides montrent que la sensibilité des TC à lecture immédiate à ces antibiotiques, est faible, le diagnostic étant porté sur la positivité des tests de réintroduction chez au moins la moitié des patients [36–38]. Une faible spécificité, avec un taux élevé de faux positifs, a également été mise en évidence dans ces études. La pratique des TC à lecture immédiate aux macrolides se heurte aussi au problème que représente l'absence de formes injectables pour la majorité de ces antibiotiques. Que le diagnostic d'HSI soit porté sur la base d'une histoire clinique très évocatrice ou sur les résultats du bilan allergologique, les réactivités croisées entre macrolides paraissent exceptionnelles [37], autorisant ainsi des traitements par les macrolides des autres classes.

Les TC à lecture immédiate (pricks et IDR à 0,1 et 1 mg/ml) ont été positifs chez des patients rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate ou très accélérée, lors de traitements par des sulfamides [39–41]. Cependant, la méthodologie des TC à lecture immédiate aux sulfamides n'est pas standardisée, et la sensibilité, la spécificité, et la valeur prédictive de ces tests n'est pas connue. Dans notre expérience, tous les enfants consultant pour des réactions évoquant une HSI aux sulfamides ont eu des TC à lecture immédiate négatifs, alors que les tests étaient positifs chez 15 % des enfants témoins n'ayant jamais été traités par des sulfamides ou ayant toléré ces anti-infectieux (communication personnelle : non publié), confirmant ainsi les résultats de Martin-Munoz et al. [42]. Enfin, lorsqu'ils ont été effectués, les tests de réintroduction ont été négatifs chez tous les enfants que nous avons explorés, suggérant que les réactions d'HSI aux sulfamides sont rares [27]. Cependant, dans l'étude de Martin-Munoz et al. [42], le test de réintroduction a été positif chez 12,5 % des enfants consultant pour des réactions immédiates et accélérées lors de traitements par des sulfamides.

Les réactions présumées allergiques à la pristinamycine (Pyostacine®) sont rares. Dans une revue de la littérature, fondée sur un cas personnel d'anaphylaxie, Boniface et al. [43] suggèrent que les TC à lecture immédiate à cet antibiotique (pricks à des concentrations très faibles, de l'ordre de 1/10 000^c) ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

Enfin, selon divers auteurs, les TC à lecture immédiate auraient une bonne valeur diagnostique dans les réactions d'HSI à la rifampycine–rifamycine, sous réserve d'effectuer ces tests à des concentrations très faibles [44,45].

2.2. Myorelaxants et latex

Le diagnostic d'HSI aux myorelaxants repose avant tout sur les TC à lecture immédiate qui, en principe, doivent être effectués à distance de l'accident (un mois ou plus) [46]. La méthodologie des TC aux myorelaxants est bien standardisée [47,48], et doit être scrupuleusement respectée. Tous les curarisants doivent être testés, compte tenu de leur allergénicité croisée potentielle [49,50]. Globalement, la sensibilité et la spécificité de ces tests, et notamment des IDR, sont bonnes (≥ 95 %), et leur valeur prédictive négative excellente [51].

Le diagnostic d'HSI au latex repose sur les prick-tests effectués avec des extraits commercialisés. Si les tests effectués avec ces extraits sont négatifs ou douteux, il est possible d'effectuer des pricks directement au travers d'un gant de latex lavé et/ou avec le jus de lavage du gant. Il existerait une relation positive entre le degré de positivité des tests et la gravité de la réaction allergique [52]. Selon Blanco et al. [53], la sensibilité et la spécificité des prick-tests au latex seraient proche de 100 %. Toutefois, au moins chez l'enfant atopique, seuls 12 à 30 % des sensibilisations détectées en routine seraient pathogènes sur la base d'une histoire clinique évocatrice ou des tests de provocation réalistes [54,55], et seuls les deux tiers des enfants atteints de spina bifida et sensibilisés au latex réagiraient au test de provocation réaliste [56].

2.3. Vaccins

Des réactions d'HSI à certains constituants des vaccins ont été rapportées, mais elles sont peu fréquentes. Les principales substances en cause sont les protéines d'œuf (vaccins du type ROR, et vaccins contre la grippe, la fièvre jaune et l'encéphalite liée aux piqûres de tiques) et, plus rarement, la gélatine (vaccins du type ROR, vaccins contre la varicelle et l'encéphalite japonaise, et, au Japon, vaccins associés du type DTCP–Tétracoq). Des réactions d'HSI aux anatoxines ont également été rapportées lors d'injections de rappel de vaccins du type DTCP–Tétracoq ou Pentacoq, et aux antigènes pneumococques des vaccins antipneumococques.

En ce qui concerne les réactions, parfois graves, aux vaccins susceptibles de contenir des protéines aviaires [57–62], les seuls patients à risque sont ceux qui ont présenté des réactions à type d'urticaire ou d'œdème de Quincke, et des réactions anaphylactiques graves, lors de la consommation d'œuf ou d'aliments à base d'œuf. Dans l'étude de Lavi et al. [63], tous les enfants allergiques à l'œuf, mais ayant des TC à lecture immédiate aux vaccins du type ROR, ont parfaitement toléré les injections d'une dose complète de vaccin. En revanche, des réactions anaphylactiques plus ou moins graves ont été observées chez 12,5 % des enfants ayant des TC positifs aux vaccins, bien que la vaccination ait été effectuée selon une méthode d'accoutumance. Ces résultats suggèrent donc que les TC aux vaccins susceptibles de contenir des protéines aviaires ont une

bonne valeur prédictive. La majorité des enfants ayant des TC positifs avaient présenté des réactions anaphylactiques graves à l'ingestion d'œuf ou d'aliments contenant des protéines aviaires, alors que la majorité des enfants ayant des TC négatifs présentaient une allergie bénigne ou modérée à l'œuf (dermatite atopique, urticaire et/ou angio-œdème sans signes de gravité). Chez les patients ayant une allergie grave à l'œuf, il convient donc d'effectuer des TC à lecture immédiate au vaccin (prick pur ou au 1/10^e, IDR au 1/100^e). Si les TC au vaccin sont négatifs, la vaccination est généralement bien tolérée, même si les TC et/ou les RAST à l'œuf sont positifs. Dans le cas contraire, il est recommandé d'effectuer les injections de vaccin selon une méthode d'accoutumance, en milieu hospitalier. Actuellement, ce problème ne se pose pratiquement plus que pour les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune et l'encéphalite liée aux piqûres de tiques, cultivés sur œufs embryonnés. En effet, les vaccins du type ROR sont produits sur des fibroblastes embryonnaires de poulet, et ne contiennent pas de protéines aviaires [64,65].

Des réactions anaphylactiques plus ou moins graves ont toutefois été rapportées chez des patients sans allergie aux protéines aviaires, suite à l'injection de vaccins cultivés sur œuf embryonné [65–67]. Dans un certain nombre de cas, les résultats des bilans immunoallergologiques ont suggéré ou diagnostiqué une allergie immédiate à la gélatine incluse dans les vaccins [68–70]. Des réactions IgE-dépendantes à la gélatine ont également été rapportées pour d'autres vaccins adsorbés sur de la gélatine (vaccins contre le virus de l'encéphalite japonaise et contre la varicelle, et, au Japon, vaccins du type DTCP–Tétracoq et Pentacoq) [71–73]. Le diagnostic de ces réactions repose sur la positivité des TC au vaccin et à la gélatine, et éventuellement sur les RAST-gélatine, qui semblent avoir une bonne valeur diagnostique. En revanche, la valeur prédictive de ces tests semble faible, puisque des réactions sont survenues chez des patients allergiques à l'œuf, et ayant des TC négatifs aux vaccins [65–67].

Des réactions, à type d'urticaire ou œdème de Quincke, et de rares réactions anaphylactiques graves, ont été rapportées lors d'injections de vaccins associés du type DTCP–Tétracoq et Pentacoq. À l'exception des réactions anaphylactiques graves, la majorité des réactions ne relève pas d'une allergie à un constituant des vaccins, comme en témoignent la négativité des TC aux vaccins et des RAST (formol, anatoxines tétanique et diphtérique), et la bonne tolérance des injections ultérieures [74–77], en particulier lorsque les vaccins sont injectés de façon dissociée (DTC, polio, antihémophilus), à quelques jours d'intervalle [78]. Dans notre expérience, les TC à lecture immédiate (pricks purs, et IDR au 1/100^e) ont été positifs chez la majorité des enfants rapportant des réactions plus ou moins graves, de chronologie immédiate ou très accélérée, et négatifs chez les enfants rapportant des réactions d'autres types et de chronologie non immédiate [78]. Chez ces derniers, les injections de rappel, effectuées de façon dissociée, ont été bien tolérées. Ces résultats suggèrent donc que les TC à lecture immédiate aux vaccins contenant des anatoxines présentent une bonne valeur diagnostique et prédictive.

Enfin, les résultats d'une étude récente suggèrent que les TC à lecture immédiate aux vaccins antipneumococciques auraient également une bonne valeur diagnostique [79].

Des données complémentaires, bibliographiques notamment, sur les allergies aux constituants des vaccins et sur la valeur diagnostique et prédictive des TC à lecture immédiate aux vaccins pourront être trouvées dans deux revues générales récentes [80,81].

2.4. Corticoïdes

Sur la base de leur substitution sur l'un des quatre cycles et de leur réactivité croisée, notamment dans les TC à lecture retardée, les corticoïdes ont été divisés en quatre groupes (Tableau 3). Si les réactions d'HSR sont les plus fréquentes (cf. 3.3), le nombre de cas publiés de réactions évoquant une HSI aux corticoïdes ne cesse d'augmenter, probablement du fait d'un intérêt croissant pour ce problème et d'une meilleure connaissance des possibilités diagnostiques. Dans la majorité des cas, les réactions surviennent lors de l'administration de corticoïdes injectables, notamment d'hydrocortisone ou de méthylprednisolone, alors que les mêmes corticoïdes sont tolérés par la voie orale.

Les résultats de diverses études suggèrent que les TC à lecture immédiate (pricks de 0,1 à 10 mg/ml, et IDR de 0,1 à 1 mg/ml ou du 1/1000^e au 1/10^e) présentent une bonne valeur diagnostique et prédictive. Les tests doivent être effectués très précautionneusement, des réactions syndromiques, parfois graves, ayant été rapportées dès les prick-tests. Enfin, ces études montrent aussi qu'il existe des réactivités croisées relativement fréquentes entre les corticoïdes d'une même classe et de classes différentes, ce qui implique de tester plusieurs corticoïdes de la classe suspecte et au moins l'un des corticoïdes des autres classes [82–85].

Il convient aussi de tester les excipients susceptibles d'être présents dans les diverses préparations de corticoïdes injectables, car certains d'entre eux, comme la carboxyméthylcellulose, peuvent aussi être à l'origine de la réaction allergique [86].

2.5. Produits de contraste radio-iodés

Des réactions évoquant une HSI à ces substances, dont la classification est rappelée dans le Tableau 4, sont non exceptionnelles. La majorité des réactions bénignes et de gravité modérée résulterait d'une histaminolibération non spécifique, comme le suggèrent leur possibilité de survenue lors d'un premier examen, leur fréquence élevée chez les atopiques, proba-

Tableau 3
Classification des corticoïdes

Groupe	Principales molécules
A (estérifiés non substitués)	Hydrocortisone, (méthyl)prednisolone, tixocortol
B (acétonides)	Triamcinolone, budésonide, amcinonide
C (chaîne non estérifiée)	Bétaméthasone, dexaméthasone
D (chaîne estérifiée)	Valérate de bétaméthasone, propionates de bétaméthasone, clobétasol et fluticasone
- D1	
- D2	Butyrates et autres dérivés de l'hydrocortisone

Tableau 4
Classification des principaux produits de contraste iodés

Groupes	DCI	Noms commerciaux usuels
Osmolaire et ionique	Amidotrizoate	Angiographine [®] ,
	mégglumine	Radiosélectan [®]
	Ioxythalamate mégglumine	Télébrix [®]
Iso-osmolaire et non-ionique	Iodixanol	Visipaque [®]
Peu osmolaire et ionique	Ioxaglate–mégglumine	Hexabrix [®]
Peu osmolaire et non-ionique	Iobitridol	Xénéxix [®]
	Iohexol	Omnipaque [®]
	Iomeprol	Iomeron [®]
	Iopamidol	Iopamiron [®]
	Iopentol	Ivepaque [®]
	Iopromide	Ultravist [®]
	Ioversol	Optiject [®] , Optiray [®]

blement du fait d'une augmentation de l'activabilité des mastocytes et des basophiles, et leur fréquence élevée avec les anciens produits de contraste, hyperosmolaires et/ou ioniques [87–93]. Divers mécanismes ont été impliqués pour expliquer ces réactions, parmi lesquels une activité histaminolibératrice directe, corrélée avec l'osmolarité et l'ionicité [89,90,93], une activation du système du complément et/ou du système des kinines [89], et une activation IgE-dépendante, mais non spécifique, des basophiles et des mastocytes [94].

Les réactions graves, qui peuvent survenir avec les produits de contraste des divers groupes, y compris avec les produits de contraste iso-osmolaires et non-ioniques, paraissent résulter, dans la majorité des cas, d'une authentique HSI, comme en témoignent la mise en évidence d'IgE spécifiques [95], et la fréquente positivité des TC à lecture immédiate (prick-tests purs, IDR aux concentrations du 1/1000^e au 1/10^e) chez les patients et leur négativité habituelle chez les sujets témoins [96–98]. Enfin, il existe des réactivités croisées fréquentes, mais variables d'un patient à un autre, avec d'autres produits de contraste iodés du même groupe et de groupes différents, ce qui implique d'effectuer les TC avec une large batterie de produits de contraste [88,96–98].

2.6. Divers

Seront rapidement évoquées les réactions, généralement rares, aux médicaments de l'hémostase et utilisées en hémodialyse, aux insulines, aux immunosuppresseurs et anticancéreux, aux colorants vitaux, aux antiseptiques, et aux substances biologiques recombinantes.

Le diagnostic des réactions d'HSI aux héparines repose sur les TC à lecture immédiate (prick-tests et IDR au 1/10^e, puis purs). Ces tests sont généralement négatifs chez les patients rapportant des urticaires ou angio-œdèmes sans signes de gravité, et souvent positifs chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique [99]. Il faut tester un grand nombre d'héparines diverses, car il existe des réactions croisées, inconstantes mais non exceptionnelles.

Des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée sont rapportées chez 5 % environ des patients recevant de la protamine. Les collapsus cardiovasculaires

ou les chocs sont très exceptionnels. Ces réactions résultent d'une histaminolibération, tantôt IgE-dépendante et tantôt non IgE-dépendante. Cette physiopathologie complexe et variable est probablement responsable de la faible valeur diagnostique et prédictive des TC à lecture immédiate (pricks et IDR à des concentrations allant de 0,01 mg/ml à moins de 10 mg/ml) [100,101].

La fréquence des réactions évoquant une HSI à l'aprotinine est de l'ordre de 0,7 % lors d'une première administration, et de 9,1 % lors d'administrations ultérieures. [102]. En pratique, le diagnostic étiologique des réactions allergiques à l'aprotinine est difficile à faire, les TC (prick-tests et IDR du 1/1000^e au 1/10^e) étant considérés comme peu fiables [103,104].

Des prurits ou flushs, et des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sont rapportés chez respectivement 50 et 2–6,3 % des patients hémodialysés chroniques. La majorité des réactions bénignes résulterait d'une histaminolibération non IgE-dépendante [105,106], mais des réactions IgE-dépendantes graves ont été rapportées pour l'oxyde d'éthylène, le formaldéhyde, les isocyanates et l'anhydride phtallique [107]. Les TC (pricks à des dilutions de 0,1 et 1 %) ont une bonne valeur diagnostique dans les réactions liées au formaldéhyde. La positivité des tests effectués avec un conjugué sérum-albumine humaine-oxyde d'éthylène (prick-test à 0,1 mg/ml, et IDR à des dilutions allant de 0,01 à 1 mg/ml) est corrélée avec la gravité de la réaction, mais la spécificité de ces tests est faible, avec de nombreux faux positifs.

Le diagnostic des réactions d'HSI aux insulines (réactions locales immédiates ou biphasiques, urticaires et angio-œdèmes de chronologie immédiate ou très accélérée, chocs exceptionnels) repose sur les TC à lecture immédiate (prick-tests et IDR, aux concentrations de 0,0001 à ≤ 1 UI/ml). Les tests doivent être effectués avec plusieurs insulines, y compris d'espèces différentes, car les réactions croisées sont fréquentes, sans oublier les additifs (protamine notamment : cf. plus haut). La sensibilité des tests paraît bonne, mais leur spécificité est faible, avec plus de 40 % de faux positifs [108]. Depuis la généralisation des nouvelles insulines (insulines « humaines », obtenues par génie génétique), les réactions présumées allergiques aux insulines sont devenues très rares. Cependant, quelques cas, avec des TC positifs en lecture immédiate, ont été rapportés [109, 110].

La majorité des réactions présumées liées à une HSI aux immunosuppresseurs et anticancéreux a été rapportée pour le cyclophosphamide, mais des cas ont aussi été rapportés pour le carboplatine, la cyclosporine, le chlorambucil, la cytarabine, la mitomycine et le methotrexate [111]. Les réactions immédiates et accélérées au cyclophosphamide résultent le plus souvent des propriétés toxiques ou pharmacologiques de cette substance, et ne récidivent pas lorsqu'elle est administrée lentement [112,113]. Le diagnostic d'HSI repose sur les TC à lecture immédiate (pricks et IDR aux dilutions de 1 et 10 mg/ml) au cyclophosphamide et aux métabolites du cyclophosphamide (4-hydroxy-cyclophosphamide notamment) [114,115]. Une réactivité croisée avec les autres moutardes azotées (melphalan, chlorambucil, isophosphamide) doit être recherchée systématiquement.

La majorité des réactions évoquant une HSI aux colorants vitaux est rapportée pour la fluorescéine et le Bleu Patenté V. Les réactions sont généralement bénignes (urticaire et/ou angio-œdème sans signes de gravité), mais des chocs ont été rapportés. La majorité des réactions à la fluorescéine résulterait d'une histaminolibération non spécifique. Dans les réactions graves, le diagnostic repose sur les TC (pricks à la fluorescéine pure, et IDR aux dilutions du 1/1000^e à pure), dont la valeur diagnostique et prédictive est controversée [116], sauf par Matsuura et al., qui la considèrent comme bonne [117]. La sensibilité et la spécificité des TC à lecture immédiate au Bleu Patenté V (pricks et IDR aux dilutions du 1/10 000^e au 1/10^e) paraissent bonnes, en particulier chez les patients rapportant des réactions graves [118].

Des urticaires, angio-œdèmes et chocs ont été rapportés lors d'applications d'antiseptiques divers sur la peau ou les muqueuses. La sensibilité et la spécificité des TC à lecture immédiate à la chlorhexidine (pricks à 0,005 %, et IDR à 0,0005 %) [119–121] et au mercurochrome (pricks avec une solution à 0,2 %) [122] paraissent bonnes.

Enfin, des réactions généralisées, parfois graves, ont été rapportées avec des substances biologiques recombinantes sur *Echerischia coli* ou *Streptococcus cerevisiae* (L-asparaginase, vaccin Engerix B). La positivité des TC à lecture immédiate effectués avec les substances suspectes, et la négativité des TC effectués avec les mêmes substances obtenues sur d'autres agents microbiens, a permis de diagnostiquer une HSI à des antigènes d'origine microbienne, soit contaminant, soit coexprimés avec la substance biologique [123,124].

3. Tests cutanés à lecture non immédiate

À l'exception des patch-tests et des photopatch-tests, dont la valeur diagnostique et prédictive est bien établie dans les eczéma et les réactions photo-induites, les IDR à lecture retardée et les patch-tests ont donné des résultats incertains et controversés dans les autres réactions d'HSR liées aux médicaments, et notamment dans les toxidermies (potentiellement) sévères à type d'EP généralisé, de SSJ et de NET. En revanche, leur valeur diagnostique serait plus élevée dans les réactions à type de pseudomaladie sérique et de PEAG [125–129].

3.1. Médicaments anti-infectieux

3.1.1. Bêta-lactamines

Le diagnostic des réactions d'HS non immédiate aux bêta-lactamines est avant tout fondé sur les TC à lecture non immédiate (IDR, patch-tests), les tests in vitro censés explorer l'HSR (tests de prolifération lymphocytaire ou de production des cytokines) ayant une sensibilité et une spécificité faibles [25,130–134]. L'interprétation des TC à lecture retardée se fait classiquement à la quarante-huitième–soixante-douzième heure. Certaines équipes effectuent également des lectures à la sixième–huitième heure (semiretardée) et/ou à j6–j7 (hyperretardée). Les concentrations utilisées pour les IDR sont généralement identiques à celles qui sont utilisées pour les TC à lecture immédiate. En revanche, les patch-tests ne sont pas standardisés, les diluants (sérum physiologique, vaseline) et les concentra-

tions variant d'une équipe à une autre [125,135,136], même s'il existe actuellement une tentative d'harmonisation.

Les IDR à lecture retardée et les patch-tests aux bêta-lactamines ont été positifs chez des patients de tous âges rapportant des RMP ou des urticaires non immédiates [14,136–142]. Le taux de positivité de ces tests est généralement plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant. Cette différence entre adultes et enfants résulte probablement du fait que la majorité des urticaires et angio-œdèmes de chronologie non immédiate de l'enfant est liée aux infections (virales notamment) ayant motivé la prescription des antibiotiques, et non aux antibiotiques eux-mêmes [143,144]. La majorité des RMP de l'enfant résulte d'une interaction complexe, et encore mal élucidée, entre le système immunitaire, l'antibiotique et les virus (EBV notamment), et ne récidive pas lors des traitements ultérieurs. En revanche, chez l'adulte, les RMP peuvent être la première manifestation d'une toxidermie (potentiellement) sévère. Les TC à lecture retardée ont aussi été positifs chez des patients rapportant des réactions à type de (pseudo-) maladie sérique ou de PEAG. En revanche, ils sont négatifs chez la majorité des patients rapportant des toxidermies (potentiellement) sévères, telles les érythrodermies ou les NET [125,127]. Les raisons susceptibles d'expliquer la fréquente négativité des TC dans ces toxidermies restent mal connues, mais on peut suggérer que la réaction d'hypersensibilité est dirigée contre des métabolites des médicaments [145,146], et non contre les médicaments natifs, qui seuls peuvent être testés. Par ailleurs, les toxidermies (potentiellement) sévères résultent d'une réaction d'HSR complexe, à la fois du type classique (a) et du type cytotoxique (c) [5]. Les TC à lecture retardée actuellement disponibles ne permettent d'explorer que la composante du type classique (tuberculinique), mais pas la composante cytotoxique, dont la part augmente avec la gravité de la toxidermie.

Sauf chez quelques rares patients, les réactions d'HSR sont très spécifiques des déterminants antigéniques exprimés sur les chaînes latérales des bêta-lactamines responsables de la réaction, autorisant ainsi des traitements par d'autres bêta-lactamines, y compris de structure proche. Des sensibilisations semi-retardées et/ou retardées aux bêta-lactamines ont été mises en évidence chez un peu plus de 5 % des enfants qui nous ont été adressés pour suspicion d'allergie aux bêta-lactamines, mais seuls quelques-uns se sont révélés sensibilisés à plusieurs bêta-lactamines [14,127], confirmant ainsi les résultats d'autres études effectuées chez des adultes et, pour certaines, chez des enfants [141,147–152].

La sensibilité et la spécificité des TC à lecture retardée aux bêta-lactamines sont imparfaites, et leur valeur diagnostique et prédictive n'est pas encore parfaitement validée. D'une façon générale, les IDR sont plus sensibles, mais peut-être moins spécifiques, que les patch-tests [125,136,139,147,148,153–155]. Les tests de réintroduction ont été bien tolérés chez des adultes ayant des IDR et/ou des patch-tests positifs, montrant ainsi que les TC à lecture retardée peuvent donner des résultats faussement positifs [136,139,156,157]. Des faux négatifs ont aussi été observés. C'est ainsi que, chez les enfants que nous avons explorés, plus des deux tiers des sensibilisations non immédia-

tes aux bêta-lactamines ont été mis en évidence par les tests de réintroduction, et non par les TC à lecture retardée [14,127].

Enfin, on manque actuellement de recul pour déterminer avec certitude la période optimale pendant laquelle il faut effectuer le bilan des réactions d'HS non immédiate aux bêta-lactamines. Des résultats récents suggèrent que les sensibilisations non immédiates sont beaucoup plus durables que les sensibilisations immédiates, et sont détectables de nombreuses années après la réaction allergique [127,139]. Cependant, il est probablement préférable d'effectuer le bilan dans un délai raisonnable (probablement de deux à trois ans au maximum), ne serait-ce que pour conserver une anamnèse fiable.

3.1.2. Autres anti-infectieux

La sensibilité des TC à lecture retardée (patch-tests notamment) aux macrolides paraît bonne, en particulier dans les eczémas de contact ou par ingestion induits par l'érythromycine et la spiramycine [36,38,158–162].

Les études effectuées chez des adultes ont montré que les patch-tests et photopatch-tests avaient une bonne valeur diagnostique dans les eczémas et photodermatoses induites par les sulfamides. À notre connaissance, les TC à lecture retardée n'ont jamais été effectués chez des enfants rapportant des réactions évoquant une HS non immédiate à ces anti-infectieux. Dans l'étude de Martin-Munoz et al. [42], 20,8 % des enfants rapportant des réactions retardées diverses ont été considérés comme ayant une HS non immédiate sur la positivité des tests de réintroduction.

La majorité des réactions aux quinolones évoque une HS non immédiate. Il s'agit notamment d'eczémas et, surtout, de réactions photo-induites. Viennent ensuite, mais beaucoup plus rarement, des vascularites, des pseudomaladies sériques, des EPF et des toxidermies (potentiellement) sévères. Dans l'étude de Arboit et al. [32], les IDR à lecture retardée et les patch-tests ont été négatifs chez tous les patients rapportant des réactions évoquant une HS non immédiate. Cependant, Rodriguez et al. [163] ont trouvé des patch-tests positifs au chlorquinaldol chez une patiente présentant une toxidermie eczématiforme généralisée lors d'un traitement par cette quinolone, ainsi qu'une réactivité croisée avec d'autres quinolones de structure plus ou moins proche, confirmant ainsi les résultats d'autres études effectuées chez des patients rapportant des réactions à type de photodermatose [34,164,165] ou d'EPF [166,167].

3.2. Vaccins

Les réactions d'HS non immédiate aux constituants des vaccins sont, pour l'essentiel, des réactions locales. Les vaccins les plus souvent en cause sont les vaccins contenant des anatoxines et les vaccins contre l'hépatite B.

Les réactions à type de phénomène d'Arthus surviennent chez les sujets hyper-immunisés par des injections antérieures de vaccin [168–171]. Les IDR aux anatoxines ont été positives en lecture semiretardée chez des adultes rapportant un phénomène d'Arthus aux injections de rappel de vaccins antitétanique ou antidiphthérique [170]. Toutefois, ces résultats n'ont

pas été retrouvés chez l'enfant [78]. Finalement, le diagnostic de phénomène d'Arthus aux anatoxines est aisé à faire sur l'histoire clinique et sur la mise en évidence de taux élevés d'anticorps spécifiques (IgM/IgG) dans le sérum du patient, quelques semaines ou mois après la réaction [169,172]. La positivité des IDR à lecture retardée a suggéré le diagnostic d'HSR à l'anatoxine tétanique chez un enfant rapportant des abcès récurrents stériles aux injections de vaccins contenant des anatoxines [173]. Cependant, la valeur diagnostique des TC à lecture retardée aux anatoxines est controversée, des faux positifs ayant été observés chez les sujets témoins [170,174–176].

Un à huit pour cent des enfants et adultes immunisés par les vaccins contre l'hépatite B rapportent des réactions inflammatoires locales bénignes ou modérées, de chronologie le plus souvent accélérée [177–179], et les réactions à type de phénomène d'Arthus ne sont pas exceptionnelles chez les patients recevant des injections de rappel des vaccins pneumococciques [180–182]. À notre connaissance, aucune étude immunoallergologique n'a été effectuée chez ces patients.

Les vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium, du mercurothiolate et du formaldéhyde peuvent induire des réactions inflammatoires locales, généralement bénignes ou modérées, qui régressent spontanément en quelques jours. Cependant, des eczémas induits par ces substances ont été rapportés chez des adultes immunisés par des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium [183–185], du mercurothiolate [186,187] et du formaldéhyde [188]. La valeur diagnostique des patch-tests est bonne dans les eczémas induits par l'hydroxyde d'aluminium [183,184,189–191]. En revanche, la sensibilité et la spécificité des patch-tests au mercurothiolate sont faibles [186,192,193]. L'hydroxyde d'aluminium des vaccins (et des extraits allergéniques) induit aussi des nodules sous-cutanés chez une importante proportion de patients [189,194–198]. Le plus souvent, ces nodules régressent spontanément en quelques mois, mais quelques cas rares de nodules persistants ont été rapportés. Le diagnostic repose avant tout sur l'histoire clinique. Les patch-tests aux sels d'aluminium sont généralement négatifs. En effet, la majorité de ces réactions résulte d'une réaction inflammatoire non spécifique à corps étranger, comme en témoigne une corrélation positive et significative entre les concentrations d'hydroxyde d'aluminium in situ et la fréquence et la taille des nodules, tant chez l'animal d'expérience [199] que dans l'espèce humaine [194,197,198]. Cependant, dans une étude récente effectuée chez des enfants vaccinés par un nouveau vaccin DTC, un taux anormalement élevé de nodules persistants a été observé, avec un taux élevé de patch-tests positifs à l'hydroxyde d'aluminium [200].

Des réactions généralisées, de types divers et de chronologie non immédiate, ont également été rapportées pour les vaccins contenant des anatoxines, les vaccins contre l'hépatite B, et les vaccins adsorbés sur de la gélatine. Les résultats des études immunoallergologiques comportant des TC à lecture immédiate, semiretardée et retardée, des dosages des anticorps spécifiques (IgM/IgG, IgE), et des injections de rappel, suggèrent fortement que la majorité des réactions bénignes et de gravité

modérée résulte d'une activation non spécifique du système inflammatoire par d'importantes quantités de substances microbiennes, et ne récidive pas lors des injections de rappel [201–204]. Enfin, les résultats d'une étude récente, montrant que des patients rapportant des réactions non immédiates aux vaccins contenant de la gélatine ont des TC à lecture non immédiate et/ou des tests de prolifération lymphocytaire positifs à la gélatine, suggèrent que ces réactions pourraient résulter d'une HSR spécifique de la gélatine [205]. Cependant, cette étude est méthodologiquement contestable.

3.3. Corticoïdes

Le diagnostic d'HSR aux corticoïdes repose sur les TC à lecture retardée. Les patch-tests (aux concentrations de 0,1 à 1 ou 2 %, selon les corticoïdes et selon les auteurs) effectués dans la vaseline seraient moins sensibles que les patch-tests effectués dans l'éthanol. Selon Wilkinson et English [206], la sensibilité des patch-tests serait faible, et, dans bon nombre de cas, le diagnostic ne pourrait être fait que par les IDR à lecture retardée (aux concentrations de 0,1 à 10 mg/ml). Dans tous les cas, la lecture des TC doit être effectuée tardivement (j3–j4, voire j6–j7), les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes retardant souvent la positivation des tests. Enfin, il est important de rechercher une réactivité croisée entre le corticoïde suspect et les autres corticoïdes du même groupe et des autres groupes (A et C, et, surtout, B et D), qui est fréquente et variable d'un patient à un autre [207–211].

Dans tous les cas, il faudra effectuer des patch-tests avec les excipients, car les sensibilisations à ces derniers sont non exceptionnelles.

3.4. Produits de contraste radio-iodés

Des réactions retardées de types divers, mais parfois de type anaphylactique–anaphylactoïde, plus ou moins graves, sont rapportées par environ 5 % des patients ayant reçu des injections de produits de contraste iodés. Les résultats d'études récentes suggèrent que ces réactions pourraient résulter d'une HSR, comme en témoigne la positivité des patch-tests (à la concentration pure) et/ou des IDR à lecture retardée (du 1/1000^e au 1/10^e) chez un certain nombre de ces patients [212–216]. L'hypothèse d'une réaction d'HSR est renforcée par les résultats des études immunohistologiques effectuées sur le site des patch-tests ou dans les lésions de toxidermie, montrant un infiltrat mononucléé riche en lymphocytes T CD4 et/ou CD8 [212,215]. Chez un certain nombre de patients, la réaction est survenue lors d'un premier examen, mais, chez ces patients, la sensibilisation pourrait avoir été induite par les tests de tolérance effectués quelques jours ou semaines auparavant, par injection d'une faible dose du produit de contraste [216]. Enfin, il existe une réactivité croisée, inconstante et variable d'un patient à un autre, entre les produits de contraste d'un même groupe et de groupes différents [214,215].

3.5. Divers

Les réactions d'HSR aux héparines se manifestent sous la forme de plaques érythémateuses et prurigineuses ou de plaques typiques d'eczéma, qui apparaissent de façon retardée au site d'injection. Leur diagnostic étiologique repose sur des patch-tests et/ou des IDR aux antiseptiques et conservateurs, dans le but d'éliminer la responsabilité de ces substances, et sur des IDR et/ou des patch-tests aux héparines, qui se positivent souvent tardivement (j4–j7). Les IDR (du 1/1000^e à la concentration pure) sont considérées comme plus sensibles que les patch-tests. Comme dans le cas des réactions d'HSI, il convient de tester une large gamme d'héparines, car il existe de fréquentes réactions croisées, très variables d'un malade à un autre [217–223].

4. Résumé et conclusions

Les TC à lecture immédiate sont indiqués chez les patients rapportant des réactions évoquant une HSI aux médicaments et substances biologiques. Leur valeur diagnostique et/ou prédictive est bonne pour certains antibiotiques (bêta-lactamines notamment, mais peut-être aussi rifampycine–rifamycine), pour certaines substances utilisées en anesthésie–réanimation (myorelaxants, latex), et divers autres médicaments et substances biologiques comme le formaldéhyde, les corticoïdes, le cyclophosphamide, les colorants vitaux et certains antiseptiques (chlorhexidine notamment), les vaccins cultivés sur œuf embryonné ou adsorbés sur de la gélatine, et, peut-être, les vaccins contenant des anatoxines et les vaccins antipneumococques. Dans tous les cas, les tests doivent comporter des pricks et des IDR, lorsque les pricks sont négatifs. Les concentrations maximales à ne pas dépasser sont bien établies pour certains médicaments (bêta-lactamines et myorelaxants, notamment). Pour les autres médicaments et substances biologiques, il convient d'effectuer systématiquement des tests chez des sujets témoins, afin de déterminer les concentrations adéquates ne donnant pas (ou que peu) de résultats faussement positifs.

La valeur diagnostique des TC à lecture non immédiate aux médicaments et substances biologiques est influencée par la nature du médicament en cause et par le type de symptômes. Même si leur sensibilité et leur spécificité sont imparfaites et mal connues, ces tests présentent un intérêt réel dans l'exploration des RMP, des PEAG et pseudomaladies sériques, et, à un plus faible degré des érythrodermies et des urticaires et/ou angio-œdèmes non immédiats. Leur valeur diagnostique est faible dans les EP généralisés, les SSJ, les NET et les DRESS. Dans l'EPF, les TC à lecture retardée (patch-tests) présentent une bonne valeur diagnostique lorsqu'ils sont effectués sur le site de la réaction. D'une façon générale, les IDR paraissent plus sensibles que les patch-tests, mais ces derniers permettent de détecter des sensibilisations non détectées par les IDR chez un certain nombre de patients rapportant des réactions à type d'érythrodermie, de pseudomaladie sérique ou de PEAG.

On recommande d'effectuer les TC dans un délai de six semaines à un ou deux ans après la réaction, ne serait ce que

pour conserver une anamnèse fiable. Toutefois, les sensibilisations retardées aux médicaments sont plus durables que les sensibilisations immédiates, et peuvent être détectées de nombreuses années après la réaction.

Références

- [1] 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: Blackwell; 1975. p. 761–81.
- [2] Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *J Am Med Assn* 1992;268:2845–57.
- [3] Cooper JAD. Mechanisms of drug-induced pulmonary disease. *Annu Rev Med* 1988;39:395–404.
- [4] Nemery A. Mécanismes toxicologiques des pneumopathies médicamenteuses. *Thérapie* 1994;49:405–8.
- [5] Pichler WJ. Immune mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Amer* 2004;24:373–97.
- [6] Haouichat H, Guénard L, Bourgeois S, Pauli G, de Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:779–92.
- [7] Ponvert C. Allergic and pseudo-allergic reactions to betalactam antibiotics in child. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:216–21.
- [8] 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.
- [9] Lebel B, Messaad D, Kvedariene K, Rongier M, Bousquet J, Demoly P, et al. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–92.
- [10] Sanz L, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés 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.
- [11] Romano A, Blanca M, Mayorga C, Venuti A, Gasbarrini G. Immediate hypersensitivity to penicillins. Studies on Italian subjects. *Allergy* 1997;52:89–93.
- [12] Silviu-Dan F, McPhillips S, Warrington RJ. The frequency of skin test reactions to side-chain penicillin determinants. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:694–701.
- [13] Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:238–44.
- [14] Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to betalactam antibiotics in child. *Pediatrics* 1999;104:e45–e54.
- [15] Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Munoz D, et al. Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporins. *Allergy* 1994;49:108–13.
- [16] Blaiss MS, de Shazo RD. Drug allergy. *Pediatr Clin N Amer* 1988;35:1131–47.
- [17] Levine BB, Kotzlov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy* 1969;43:231–44.
- [18] Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;152:930–7.
- [19] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137–43.
- [20] Romano A, Mayorga C, Torres MJ, Artesani MC, Suau R, Sanchez F, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;206:1177–83.
- [21] Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to betalactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107:204–15.
- [22] Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025–32.
- [23] Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850–6.
- [24] Weber EA. Cefazolin specific side chain hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:849–50.
- [25] Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, Soubrane C, Lebel B, Beucher F, et al. Lymphocyte transformation, leucocyte migration, specific IgE, IgM and IgG, before, during and after penicillin treatment without adverse reaction. A follow-up study. *Acta Allergol* 1976;31:1–17.
- [26] Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, 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.
- [27] Paupe J, Le Bourgeois M, Bidat E. Médicaments injustement exclus : tests de réintroduction. *Rev Fr Allergol* 1996;36:155–61.
- [28] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux d'usage courant. *Rev Fr Allergol* 1999;39:455–8.
- [29] Shepherd GM. Allergy to betalactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1991;11:611–33.
- [30] Furuhashi K, Hayakawa H, Soumi K, Arai H, Watanabe Y, Narita H. Histamine-releasing properties of T-3762, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent in intravenous use. I: effects of doses and infusion rate on blood pressure, heart rate and plasma histamine concentration. *Biol Pharm Bull* 1998;21:456–60.
- [31] Kurata M, Kasuga Y, Namba E, Nakamura H, Asano T, Haruta K. Flush induced by fluoroquinolones in canine skin. *Inflamm Res* 1995;44:461–5.
- [32] Arboit F, Bessot JC, de Blay F, Dietemann A, Charpentier C, Pauli G. L'allergie aux quinolones : à partir de huit observations. *Rev Fr Allergol* 1997;37:15–9.
- [33] Blayac JP, Hillaire-Buys D, Pinzani V. Fluoroquinolones and anaphylaxis. *Thérapie* 1996;51:417–8.
- [34] Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:275–81.
- [35] Davila I, Diez ML, Quirce S, Fraj J, De La Hoz B, Lazaro M. Cross-reactivity between quinolones: report of 3 cases. *Allergy* 1993;48:388–90.
- [36] Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, Sahla H, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Allergy* 2004;59:1130–3.
- [37] Demoly P, Benahmed S, Valembois M, Sahla H, Messaad D, Godard P, et al. L'allergie aux macrolides : 21 observations. *Presse Med* 2000;29:294–8.
- [38] Van Ketel WG. Immediate and delayed type allergy to erythromycin. *Contact Derm* 1976;2:363–4.
- [39] Bijl AMH, Van der Klauw MM, van Vliet ACM, Stricker BHCH. Anaphylactic reactions associated with trimethoprim. *Clin Exp Allergy* 1998;28:510–2.
- [40] Cabanas R, Caballero MT, Vega A, Martin-Esteban M, Pascual C. Anaphylaxis to trimethoprim. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:137–8.
- [41] Gruchalla RS. Diagnosis of allergic reactions to sulfonamides. *Allergy* 1999;54:S28–32.
- [42] Martin-Munoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyana T, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:172–7.
- [43] Boniface S, Magnan A, Vervloet D, Reynaud-Gaubert M. Allergie à la pyostacine : à propos d'un cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:516–8.
- [44] Cardot E, Tillie-Leblond I, Jeannin P, Facon A, Breuil K, Patte F, et al. Anaphylactic reaction to local administration of Rifampicin SV. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1–7.
- [45] Cnudde F, Leynadier F. The diagnosis of allergy to rifampicin confirmed by skin tests. *Am J Med* 1994;97:403–4.

- [46] Birnbaum J, Porri F, Pradal M, Charpin D, Vervloet D. Allergy during anesthesia. *Clin Exp Allergy* 1994;24:915–21.
- [47] Commission tripartite de consensus en allergologie : texte de recommandation pour les tests cutanés aux curarisants. *Rev Fr Allergol* 1997;37:776–7.
- [48] Moneret-Vautrin DA. Tests cutanés pour le diagnostic d'allergie aux curares. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:688–97.
- [49] Leynadier F, Dry J. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: study of skin reactivity by skin tests. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94:349–53.
- [50] Moneret-Vautrin DA. Cross-reactions to muscle relaxants in the operating room. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;15:471–6.
- [51] Leynadier F, Calinaux C, Dry J. Valeur prédictive des tests intradermiques aux curarisants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989;8:98–101.
- [52] Hadjiliadis D, Banks DE, Tarlo SM. The relationship between latex skin prick test responses and clinical allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1202–6.
- [53] Blanco C, Carillo T, Ortega N, Alvarez M, Dominguez C, Castillo R. Comparison of skin prick-test and specific serum IgE determination for the diagnosis of latex allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28:971–6.
- [54] Dib S, Grimfeld A, Sahaoui F, Timsit S, Just J. Prévalence de l'allergie au latex chez les nourrissons et les jeunes enfants asthmatiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:382–8.
- [55] Niggemann B. The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergy clinic. *Allergy* 1997;52:670.
- [56] Niggemann B, Buck D, Michael T, Wahn U. Latex provocation tests in patients with spina bifida : who is at risk of becoming symptomatic? *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:665–70.
- [57] Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, Aas K. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy* 1980;35:581.
- [58] Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131–4.
- [59] Beck S, Williams LW, Shirrell MA, Burks AW. Egg hypersensitivity and measles-mumps-rubella vaccine administration. *Pediatrics* 1991;88:913–7.
- [60] Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878–81.
- [61] Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102:196–9.
- [62] Vourga V, Tapratzi P, Panayatopoulou K. Measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in egg-allergic children. *Allergy* 1997;52:96.
- [63] Lavi S, Zimmermann B, Koren G, Gold R. Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *J Am Med Assn* 1990;263:269–71.
- [64] Bidat E, Rancé F. Vaccination et allergie à l'œuf. *Arch Pediatr* 2004;11:460–1.
- [65] Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:288–93.
- [66] Lakshman R, Finn A. MMR vaccine and allergy. *Arch Dis Child* 1999;82:93–7.
- [67] Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:e27–e34.
- [68] Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867–72.
- [69] Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and non immediate-type reactions to live measles, mumps, rubella and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;30:1430–5.
- [70] Sissman NJ. Allergic reactions to MMR vaccine. *Pediatrics* 1992;88:168–9.
- [71] Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058–61.
- [72] Sakaguchi M, Yoshida M, Kuroda W, Harayama O, Matsunaga Y, Inouye S. Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese Encephalitis vaccines. *Vaccine* 1997;15:121–2.
- [73] Singer S, Johnson CE, Mohr R, Holowecky C. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. *Vaccine* 1999;17:327–9.
- [74] Andrews RM, Kempe AE, Sin KK, Hecceg A. Vaccinating children with a history of serious reactions after vaccination or of egg allergy. *Med J Aust* 1998;168:491–4.
- [75] Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Revaccination of 421 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000;83:128–31.
- [76] Kobayashi RH. Vaccinations. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1995;15:553–66.
- [77] Poley GE, Slater JE. Drug and vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1999;19:409–22.
- [78] Ponvert C, Scheinmann P, Karila C, Bakondé VB, Le Bourgeois M, de Blic J. L'allergie aux vaccins associés chez l'enfant : une étude de 30 cas fondée sur les tests cutanés à lecture immédiate, semiretardée et retardée, sur les dosages des anticorps spécifiques et sur les injections de rappel. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:701–11.
- [79] Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine* 2001;19:4188–91.
- [80] Grüber C, Niggemann B. A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy* 2002;57:472–9.
- [81] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux vaccins. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:461–8.
- [82] Beynel B, Guérin JC. Réactions anaphylactiques aux corticoïdes systémiques : revue de la littérature à propos de trois cas. *Rev Mal Respir* 1999;16:529–37.
- [83] Lauerma AI, Reitamo S. Allergic reactions to topical and systemic corticosteroids. *Eur J Dermatol* 1994;5:354–8.
- [84] Murieta-Arguttes M, Michelen V, Leynadier F, Duarte-Risselin C, Halpern GM, Dry J. Systemic allergic reactions to corticosteroids. *Asthma* 1991;28:329–39.
- [85] Nakamura H, Matsuse H, Obase Y, et al. Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics. *Respiration (Herrlisheim)* 2002;69:309–13.
- [86] Jacquier JP, Bourrain JL. Allergie à la carboxyméthyl-cellulose. *Rev Fr Allergol* 1999;39:382 (Abst. A10).
- [87] Bush W, Swanson DP. Radiocontrast. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1995;15:597–612.
- [88] Laroche D, Namour F, Lefrançois C, Aimone-Gastin I, Romano A, Sainte-Laudy J, et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to ionized radiocontrast material. *Allergy* 1999;54:S13–6.
- [89] Marshall GD, Liebermann PL. Anaphylactoid reactions to radiocontrast agents. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1998;18:799–807.
- [90] Nielsen BW, Bjerke T, Damsgaard TME, Herlin T, Thestrup-Pedersen K, Schiatz PO. Hyperosmolarity enhances IgE receptor-mediated histamine release from human basophils. *Agents Actions* 1992;35:170–8.
- [91] Rodriguez RM, Guéant JL, Aimone-Gastin I, Gerard P, Amoghly F, Bellou A, et al. The increased histamine release in ischaemic heart disease patients undergoing coronary angiography is not mediated by specific IgE. *Allergy* 2002;57:S61–6.
- [92] Spring DB, Bettmann MA, Barkan HE. Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneously to the US Food and Drug Administration, 1978-1994: effect of the availability of low osmolarity contrast media. *Radiology* 1997;204:333–7.
- [93] Stellato C, De Crescenzo G, Patella V, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G. Human basophil/mast cell releasability. XI: heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 1996;838–50.

- [94] Lasser EC. The multipotential pseudoantigenicity of X-ray contrast media: pseudoantigen excess may downregulate the release of hypotensive mediators. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:282–90.
- [95] Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radio-contrast medium. *Allergy* 1998;53:1133–40.
- [96] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F, de la Hoz M, Pulido Z, Sanchez-Cano M. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001;36:250–1.
- [97] Valero A, Alvarez JA, Cuevas M, et al. Anaphylaxis due to type I hypersensitivity to loversol. *Allergy* 2000;54:S200–1 (Abst. P488).
- [98] Valfrey J, Newinger G, Arbogast R, Pauli G. Choc à l'ioxaglate (Hexabrix 320®) lors de coronarographies : à propos de deux cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:157–62.
- [99] Wessel P, Grégoire F, Wessel F. L'allergie immédiate à l'héparine par voie sous-cutanée : réflexions à propos d'un cas. *Rev Fr Allergol* 1996;36:796–8.
- [100] Horrow JC, Pharo GH, Levit LS, Freeland C. Neither skin tests nor serum Enzyme-linked Immunosorbent Assay tests provide specificity for protamine allergy. *Anesth Analg* 1996;82:386–9.
- [101] Nyhan DP, Champagne EL, Hirshman CA, Hamilton RG, Frank SM, Baumgartner WA, et al. Single doses of intravenous protamine result in the formation of protamine-specific IgE and IgG antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:991–7.
- [102] Diefenbach C, Abel M, Limpers B, Lynch J, Ruskowski H, Jugert FK, et al. Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;80:830–1.
- [103] Cottineau C, Moreau X, Drouet M, De Brux JL, Brenet O, Delhumeau A. Choc anaphylactique lors de l'utilisation de l'aprotinine à fortes doses en chirurgie cardiaque. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:590–3.
- [104] Dewachter P, Mouton C, Masson C, Guéant JL, Haberer JP. Anaphylactic reaction to aprotinin during cardiac surgery. *Anaesthesia* 1993;48:1110–1.
- [105] Tielemans C, Gastadello K, Goldman M, Vanherweghem J. Acute hemodialysis membrane-associated reactions. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:S112–5.
- [106] Verresen L, Fink E, Lemke HD, Vanrenterghem Y. Bradikinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN 69 membranes. *Kidney Int* 1994;45:1497–503.
- [107] Bousquet J, Maurice F, Rivory JP, Skassia-Brociek W, Florence P, Chouzenoux R, et al. Allergy in long-term hemodialysis. II. Allergic and atopic patterns of a population of patients undergoing long-term hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:605–10.
- [108] Blanco C, Castillo R, Quiralte J, Delgado J, Garcia I, de Pablos P, et al. Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine-Hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamin and insulin. *Allergy* 1996;51:421–4.
- [109] Gonzalo MA, De Argila D, Revenga F, Garcia JM, Diaz J, Morales F. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Allergy* 1998;53:106–7.
- [110] Imiela A, Tavernier JY, Carotte-Lefebvre I, Devemy F, Delaporte E, Lamblin C. Allergie à l'insuline humaine recombinante : à propos de trois cas avec manifestations immédiates généralisées. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:165–9.
- [111] Grem JL, King SA, Costanza ME, Brown TD. Hypersensitivity reactions to trimetrexate. *Invest New Drugs* 1990;8:211–4.
- [112] Salles G, Vial T, Archimbaud E. Anaphylactoid reaction with bronchospasm following intravenous cyclophamide administration. *Ann Hematol* 1991;62:74–5.
- [113] Schwinghammer TL, Wiggins LE, Reilly-Burgunder M, Michell TE, Bailey WL. Adverse reactions related to IV infusion of high-dose cyclophosphamide in bone marrow transplant patients. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2419–21.
- [114] Cromar BW, Colvin M, Casale TB. Validity of tests to cyclophosphamide and metabolites. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:965–7.
- [115] Popescu NA, Sheehan MG, Kouides PA, Loughner JE, Condemi JJ, Looney RJ, et al. Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:26–33.
- [116] Moneret-Vautrin DA. À propos des chocs anaphylactiques par application de fluorescéine sur la conjonctive oculaire. *Presse Med* 1997;26:420.
- [117] Matsuura M, Ando F, Fukumoto K, Kyogane I, Torii Y, Matsuura M. Usefulness of the prick test for anaphylactoid reaction in intravenous fluorescein administration. *Nippon Ganka Gokkai Zasshi* 1996;100:313–7.
- [118] Bessot JC, Dietemann-Molard A, Kieffer V, Stampf JL, Pauli G. Allergie au bleu patenté violet : à propos de six cas. *Rev Fr Allergol* 1986;26:11–4.
- [119] Evans RJ. Acute anaphylaxis due to topical chlorhexidine acetate. *BMJ* 1992;304:682.
- [120] Torricelli R, Wüthrich B. Life-threatening anaphylactic shock due to skin application of chlorhexidine. *Clin Exp Allergy* 1996;26:112.
- [121] Yonc D, Parker FC, Foran SM. Severe allergic reactions after intra-urethral chlorhexidine gluconate. *Med J Aust* 1995;162:257–8.
- [122] Galindo PA, Feo F, Garcia R, Gomez E, Borja F, Frenandez F. Mercurochrome allergy: immediate and delayed hypersensitivity. *Allergy* 1997;52:1138–41.
- [123] Brightman CA, Scadding GK, Dumbreck LA, Latchman Y, Brostoff J. Yeast-derived hepatitis B vaccine and yeast hypersensitivity. *Lancet* 1989;22:903.
- [124] Stone DH, Dipiro C, Davis C, Meyer CF, Wray BB. Hypersensitivity reactions to *Escherichia coli*-derived polyethylene glycolated-asparaginase associated with the subsequent immediate skin test reactivity to *E. coli*-derived granulocyte colony-stimulating factor. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:429–31.
- [125] Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49–58.
- [126] Lee AY, Yoo SH. Chloramphenicol-induced acute generalized exanthematous pustulosis proven by patch-test and systemic provocation. *Acta Derm Venereol* 1999;79:412–3.
- [127] Ponvert C, Chedeveigne F, Le Bourgeois M, de Blic 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.
- [128] Watsky KL. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by metronidazole: the role of patch testing. *Arch Dermatol* 1999;135:93–4.
- [129] Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Rebbiola O, Paul M, Dume L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Derm* 1996;35:234–6.
- [130] Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F, Rolli H, Goldman P, Pichler WJ. Heterogeneous T cell responses to beta-lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol* 1995;155:2670–8.
- [131] Brugnolo F, Annunziato F, Sampognaro S, Campi P, Manfredi M, Matucci A, et al. Highly Th2-skewed cytokine profile of beta-lactam-specific T cells from non atopic subjects with adverse drug reactions. *J Immunol* 1999;163:1053–9.
- [132] Gaspard I, Guinnepain MT, Laurent J, Bachot N, Kerdine S, Bertoglio J, et al. IL-4 and IFN- γ mRNA production in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J Clin Immunol* 2000;20:107–17.
- [133] Luque I, Leyva L, Torres JM, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T cell responses to beta-lactam drugs in immediate and non immediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611–8.
- [134] Schnyder B, Pichler WJ. Skin and laboratory tests in amoxicillin and penicillin-induced morbilliform eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:590–5.
- [135] Neukomm CB, Yawalkar N, Helbling A, Pichler WJ. T-cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:275–84.
- [136] Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186–90.

- [137] de Haan P, Bruynzeel DP, Van Ketel WG. Onset of penicillin rashes: relation between type of penicillin administered and type of immune reactivity. *Allergy* 1986;41:75–8.
- [138] Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Larocca LM, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:257–66.
- [139] Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing non-immediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:169–74.
- [140] Romano A, Quaratino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513–7.
- [141] Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Non-immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563–7.
- [142] Warrington RJ, Silviu-Dan F, Magro C. Accelerated cell-mediated immune reactions in penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:626–8.
- [143] Mortureux P, Leauté-Labreze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taieb A. Acute urticaria in infancy and early childhood : a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319–23.
- [144] Plumb J, Norlin C, Young PC. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1017–21.
- [145] Chosidow O, Bourgault I, Roujeau JC. Drug rashes: what are the targets of cell-mediated cytotoxicity? *Arch Dermatol* 1994;130:627–9.
- [146] Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M, et al. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions : role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol* 1995;131:544–51.
- [147] Aihara M, Ikezawa Z. Evaluation of the skin test reactions in patients with delayed-type rash induced by penicillins and cephalosporins. *J Dermatol* 1987;14:440–8.
- [148] Alonzo-Gomez A, Barranco-Sanz P, Cabanas R, Lopez-Serrano MC. Erythema multiforme from betalactams with positive cutaneous tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:401–2.
- [149] Castro SM, Schwartz RH, Nazarian LF. Ampicillin and amoxicillin delayed hypersensitivity: side chain-specific allergic reactions in a child. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1996;10:197–203.
- [150] Romano A, Quaratino D, Papa G, Di Fonso M, Venuti A. Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 1997;76:513–7.
- [151] Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186–90.
- [152] San Miguel MM, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P. Postoperative rash to ceftriaxone. *Allergy* 2001;55:977–9.
- [153] Lopez-Serrano C, Vilas F, Cabanas R, Contreras J. Delayed hypersensitivity to betalactams. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994;4:315–9.
- [154] Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non immediate drug reactions. *J Dermatol* 1990;17:235–9.
- [155] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60.
- [156] Fellner MJ. An immunologic study of selected penicillin reactions involving the skin. *Arch Derm* 1968;97:503–19.
- [157] Fellner MJ, Ball EH, Allyn B, Baer RL. Delayed hypersensitivity to penicillin. *J Am Med Assn* 1969;210:2061–2.
- [158] Acero S, Tabar AI, Echechipia S, Alvarez MJ, Garcia BE. Occupational allergic contact dermatitis due to airborne spiramycin. *Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:184–5.
- [159] Fernandez-Renondo V, Casas L, Taboada M, Taribio J. Systemic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Derm* 1994;30:311.
- [160] Lombardi P. Delayed hypersensitivity to erythromycin. *Contact Derm* 1982;8:416.
- [161] Martins C, Freitas JD, Goncalo M, Gonsalo S. Allergic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Dermatitis* 1995;33:360.
- [162] Valsecchi R, Pansera B, Reseghetti A. Contact allergy to erythromycin. *Contact Derm* 1996;101:A511.
- [163] Rodriguez A, Cabrerizo S, Barranco R, de Frutos C, de Barrio M. Contact cross-sensitization among quinolones. *Allergy* 2001;56:795.
- [164] Correia O, Delgado L, Barros MA. Bullous photodermatitis after lomefloxacin. *Arch Dermatol* 1994;130:808–9.
- [165] Kimura A, Kawada A. Photosensitivity induced by lomefloxacin with cross-photosensitivity to ciprofloxacin and fleroxacin. *Contact Derm* 1998;38:180.
- [166] Alonso M, Martin J, Quirce S, Davila I, Lezaun A, Sanchez-Cano M. Fixed drug eruption caused by ciprofloxacin with cross-sensitivity to norfloxacin. *Allergy* 1993;48:296–7.
- [167] Kawada A, Hiruma M, Morimoto K, Ishibashi A, Banba H. Fixed drug eruption induced by ciprofloxacin followed by ofloxacin. *Contact Derm* 1994;31:182–3.
- [168] Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, Aas K. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy* 1980;35:581.
- [169] Cryz SJ. Bacterial vaccines. In: Cryz SJ, editor. *Immunotherapy and vaccines*. Weinheim (Germany): VCH; 1991. p. 13–75.
- [170] Factor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:1–12.
- [171] Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *J Am Med Assn* 1982;247:40–2.
- [172] Scheifele DW, Meekison W, Grace M, Barreto L, Carter AO, Mitchell L, et al. Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in canadian children. *Can Med Assn J* 1991;145:641–7.
- [173] Church JA, Richard W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985;75:899–900.
- [174] Delafuente JC, Eisenberg JD, Hoelzer DR, Slavin RG. Tetanus toxoid as an antigen for delayed cutaneous hypersensitivity. *J Am Med Assn* 1983;249:3209–11.
- [175] Johnson C, Walls RS, Ruwoldt A. Delayed hypersensitivity to tetanus toxoid in man: in vivo and in vitro studies. *Pathology* 1983;15:369–72.
- [176] Fairshter RD, Thornton DB, Gottschalk HR, Slater LM, Galant SP. In vivo and in vitro cell-mediated immunity to tetanus toxoid in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:452–7.
- [177] André F. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990;8:574–8.
- [178] Caillard JF, Bastard C, Czernichow P, Lemarchand C, Proust B, Prudent P. Effets secondaires de la vaccination contre l'hépatite A, virus B : étude sur 1047 sujets au CHRU de Rouen. *LARC Med* 1985;5:129–32.
- [179] Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833–41.
- [180] Dittmann S. Immunobiological preparations. In: Dukes MNG, editor. *Meyler Side Effects of Drugs*, 12th. London (England: ESBV; 1992. p. 820.
- [181] Nichol KL, Mac Donald R, Hauge M. Side effects associated with pneumococcal vaccination. *Am J Infect Control* 1997;25:223–8.
- [182] SAMA-SA Pulmonol Soc Working Group. Adult pneumococcal vaccination guideline. *S Afr Med J* 1999;89:1222–30.
- [183] Cox NH, Moss C, Forsyth A. Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Derm* 1988;18:143–6.
- [184] Cox NH, Moss C, Forsyth A. Cutaneous reactions to aluminium in vaccines: an avoidable problem. *Lancet* 1988;ii:43.
- [185] Fisher AA. Reactions to aluminium and its salts. *Cutis* 1984;33:154–9.
- [186] Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact Derm* 1991;24:178–82.
- [187] Rietschel RL, Adams RM. Reactions to thimerosal in hepatitis B vaccine. *Contact Derm* 1990;8:161–4.
- [188] Ring J. Exacerbation of eczema to formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet* 1986;ii:522–3.

- [189] Böhler-Sommereger K, Lindemayr H. Contact sensitivity to aluminium. *Contact Derm* 1986;15:278–81.
- [190] Tosti A, Vicenzi C, Peluso AM. Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Fynn chambers. *Contact Derm* 1982;8:343.
- [191] Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nöcholm A. Aluminium allergy. *Contact Derm* 1986;15:295–7.
- [192] Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Derm* 1991;24:6–10.
- [193] Hansson G, Möller H. Cutaneous reactions to merthiolate and their relationship to vaccination with tetanus toxoid. *Acta Allergol* 1971;26:150–6.
- [194] Bordet AL, Michenet P, Cohen C, Arbion F, Ekindi M, Bonneau C, et al. Granulome postvaccinal lié à l'hydroxyde d'aluminium. *Ann Pathol* 2001;21:149–52.
- [195] Castelain PY, Castelain M, Vervloet D, Garbe L, Mallet B. Sensitization to aluminum by aluminium-precipitated dust and pollen extracts. *Contact Derm* 1988;19:58–60.
- [196] Gall Y, Stalder JF, Mousset F, Daculsi G. Mise en évidence de l'aluminium dans un nodule sous-cutané secondaire à une vaccination par le Tétracoq. *Ann Dermatol Venereol* 1989;116:79.
- [197] Nagore E, Martinez-Escribano JA, Tata A, Sabater V, Vilata JJ. Subcutaneous nodules following treatments with aluminium-containing allergen extracts. *Eur J Dermatol* 2001;11:138–40.
- [198] Slater DN, Underwood JCE, Durrant TE, Gray T, Hopper IP. Aluminium hydroxide granulomas: light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. *Br J Dermatol* 1982;107:103–8.
- [199] Pineau A, Durand C, Guillard O, Stalder JF. Role of aluminium in skin reactions after diphtheria-tetanus-poliomyelitis vaccination: an experimental study in rabbits. *Toxicology* 1992;73:117–25.
- [200] Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64–9.
- [201] Bakonde VB, Ponvert C, Le Clainche L, Brunet D, Scheinmann P, Paupe J. Les réactions aux vaccins contre l'hépatite B chez l'enfant : résultats d'une étude de quatre cas. *Rev Fr Allergol* 1998;38:315–8.
- [202] Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Revaccination of 421 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000;83:128–31.
- [203] Kobayashi RH. Vaccinations. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1995;15:553–66.
- [204] Poley GE, Slater JE. Drug and vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1999;19:409–22.
- [205] Taniguchi K, Fujisawa T, Ihara T, Kamiya H. Gelatin-induced T-cell activation in children with non anaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1028–32.
- [206] Wilkinson SM, English JSC. Patch tests are poor detectors of corticosteroid allergy. *Contact Derm* 1992;36:67–8.
- [207] Goossens A. Sensibilisations aux corticoïdes : conséquences pour les traitements anti-inflammatoires. *Rev Fr Allergol* 1997;37:634–40.
- [208] Lepoittevin JP, Drieghe J, Doooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different corticosteroids. *Arch Dermatol* 1995;131:31–7.
- [209] Lutz ME, Azhary RA, Gibson LE, Fransway AF. Contact hypersensitivity to tixocortol pivalate. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:691–5.
- [210] Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698–704.
- [211] Rasanen L, Tuomi M, Ylitalo L. Reactivity of tixocortol pivalate-positive patients in intradermal and oral provocation tests. *Br J Dermatol* 1996;135:931–4.
- [212] Brockow K, Becker W, Worret WI, Ring J. Late skin test reactions to radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1107–8.
- [213] Christiansen C, Dreborg S, Pichler WJ, Ekeli H. Macular exanthema appearing 5 days after X-ray contrast medium administration. *Eur Radiol* 2002;12:S94–7.
- [214] Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a non-ionic radiopaque contrast medium. *Allergy* 1998;53:1221–4.
- [215] Kanny G, Marie B, Hoen B, et al. Delayed adverse reaction to sodium ioxaglic acid-meglumine. *Eur J Dermatol* 2001;11:134–7.
- [216] Torinuki W, Machara Y. Drug eruption to nonionic X-ray contrast medium, iotrolan: cases with immediate and delayed onset of skin rash. *Tohoku J Exp Med* 1996;179:61–3.
- [217] Amarger S, Ferrier-le-Bouëdec MC, Mansard S, Souteyrand P, D'Incan M. Les réactions d'hypersensibilité retardée aux héparines et héparinoïdes : aspects cliniques, intérêt et modalités des tests, évolutivité. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:170–4.
- [218] Deschamps A, Mathelier-Fusade P, Bernaille JL. Réaction cutanée à l'héparine pendant la grossesse : à propos d'un cas traité par le danaparoïde. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:131–4.
- [219] Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Réaction d'hypersensibilité retardée avec polysensibilisation aux héparines et héparinoïdes. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:25–30.
- [220] Guillet G, Delaire P, Plantain P, Guillet MH. Eczema as a complication of heparin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1130–2.
- [221] Harenberg J, Huhle G, Wang L, Hoffmann U, Bayerl C, Kerowgan M. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. *Allergy* 1999;54:473–7.
- [222] Koch P, Bahmer FA, Schäfer H. Tolerance of intravenous low-molecular weight heparin after eczematous reaction to subcutaneous heparin. *Contact Derm* 1991;25:205–6.
- [223] Wartenkin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996;92:494–7.