



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## HYPOTHÈSE

# La polysensibilisation médicamenteuse systémique existe-t-elle ?

Does hypersensitivity to multiple drugs really exist?

M. Studer<sup>a,\*</sup>, J. Waton<sup>a</sup>, A.-C. Bursztejn<sup>a</sup>, I. Aimone-Gastin<sup>b</sup>, J.-L. Schmutz<sup>a</sup>, A. Barbaud<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Service de dermatologie, hôpital de Brabois, CHU de Nancy, bâtiment Philippe-Canton, 6, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

<sup>b</sup> Unité Inserm 954, hôpital de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 7 juillet 2011 ; accepté le 16 mars 2012

Disponible sur Internet le 25 avril 2012

### MOTS CLÉS

Polysensibilisation médicamenteuse ;  
DRESS ;  
Toxidermie

### Résumé

**Introduction.** – La polysensibilisation médicamenteuse systémique (PS) rapportée dans la littérature regroupe différentes entités. Notre objectif était d'en définir la fréquence et les caractéristiques dans une population de patients examinés pour toxidermie, avant d'envisager l'étude d'un terrain génétique qui pourrait sous-tendre ce phénotype.

**Patients et méthodes.** – À partir d'un fichier de recueil de toxidermies vues en poussée entre 2000 et 2010, nous avons sélectionné les patients répondant aux critères suivants : sensibilisation à au moins deux médicaments différents, avec des molécules non apparentées chimiquement, prouvée par des tests allergologiques pertinents. Étaient exclus les patients présentant une hémopathie, une séropositivité VIH ou des plaies chroniques et des réactions liées à une sensibilisation aux excipients.

**Résultats.** – Onze patients sur 1925 (0,6%), dont quatre atteints de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), répondaient aux critères d'inclusion : huit femmes et trois hommes, d'âge moyen 62 ans, avec un nombre moyen de sensibilisations médicamenteuses de 2,5 par patient.

**Discussion.** – L'application des critères stricts décrits dans ce travail permet de sélectionner des patients ayant une PS, d'affirmer qu'elle existe, mais qu'elle est rare. L'analyse de nos 11 patients comparativement aux patients polysensibilisés de la littérature permet de distinguer trois types de PS : une PS survenant avec des molécules différentes au cours de toxidermies éloignées dans le temps ; une cosensibilisation survenant avec des molécules différentes au cours d'une même toxidermie ; une PS survenant au cours du DRESS, intriquée à des répliquations virales.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : m.studer@chu-nancy.fr (M. Studer).

**KEYWORDS**

Multiple-drug hypersensitivity; DRESS; Cutaneous adverse drug reaction

*Conclusion.* – La PS existe, et une prédisposition génétique pourrait être explorée en étudiant le polymorphisme cytokinique. Mais son caractère exceptionnel ne permet pas d'exclure une association fortuite de deux toxidermies chez un même patient.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary**

*Background.* – Multiple-drug hypersensitivity (MDH) in the literature concerns different entities. Our objective was to define its frequency and characteristics in patients examined for cutaneous adverse drug reaction (CADR) before studying genetic predisposition.

*Materials and methods.* – From a database comprising all patients referred for CADR between 2000 and 2010, we selected those meeting the following criteria: sensitisation to at least two chemically unrelated substances, as confirmed by positive skin tests or challenge tests. The following were excluded: patients with haematological diseases, HIV or chronic wounds and sensitization to the excipients.

*Results.* – Of the 1925 patients included, 11 (0.6%) were classed as polysensitized: eight women and three men, of mean age 62 years, presenting 2.5 episodes of drug hypersensitivity per patient. Four cases of DRESS were noted.

*Discussion.* – The strict criteria stipulated for this study enabled us to select patients with MDH, and to affirm that while it does in fact exist, it seems rare. Compared to polysensitized patients described in the literature, we preferred to distinguish between three groups of MDH: one occurring with different substances in separate episodes of CADR, one occurring with different substances during the same episode of CADR, and one occurring during DRESS and correlating with viral replication.

*Conclusion.* – MDH exists and genetic predisposition could be investigated by studying cytokine polymorphism in such patients. However, because of its rarity, it is impossible to rule out fortuitous association of two episodes of CADR in the same patient.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Au cours d'une consultation de dermatoallergologie, de nombreux patients évoquent des réactions allergiques à plusieurs médicaments. Ils décrivent un cortège de signes subjectifs témoignant souvent de manifestations d'intolérance plutôt que de réelles manifestations d'hypersensibilité. Toutefois, il semblerait que certains patients présentent des accidents médicamenteux multiples, à des classes non apparentées chimiquement, prouvés par des tests allergologiques. Ce concept de polysensibilisation médicamenteuse systémique a été décrit pour la première fois par Sullivan et al. en 1989 [1]. Parmi 349 patients ayant une allergie prouvée par des tests aux bêtalactamines, quatre (1%) avaient un antécédent de toxidermie prouvée à un antibiotique d'une autre classe. Plus récemment, Gex-Collet et al. [2] ont défini deux sous-types de polysensibilisation médicamenteuse: l'une survenant lors de la prise simultanée de plusieurs médicaments, l'autre lors de prises médicamenteuses éloignées dans le temps.

La polysensibilisation, si elle existe, mérite d'être étudiée cliniquement et génétiquement. Il est donc nécessaire d'en préciser les critères diagnostiques et l'incidence. Après avoir déterminé, selon les données de la littérature, des critères permettant de définir la polysensibilisation médicamenteuse systémique, l'objectif de notre travail était d'en rechercher la fréquence et les caractéristiques au sein d'une population de patients examinés pour toxidermie et ayant eu un bilan immunoallergologique.

**Patients et méthodes**

Les patients ont été sélectionnés à partir d'un fichier monocentrique de recueil des cas de toxidermies vues en poussée entre 2000 et 2010. Ces patients avaient eu un bilan selon la méthode de l'European Society of Contact Dermatitis. Ainsi, ils avaient eu des patch-tests avec tous les médicaments suspects pris dans un délai compatible pour pouvoir être en cause dans les toxidermies étudiées. Les médicaments sous leur forme commercialisée étaient testés dilués à 30% dans la vaseline et l'eau. Si le principe actif était disponible, il était testé à 10% dans la vaseline. En cas de négativité des patch-tests, les prick-tests étaient réalisés avec les médicaments sous leur forme commercialisée. Lorsqu'il existait des formes injectables des classes médicamenteuses évaluées, des injections intradermiques (IDR) étaient réalisées à concentrations croissantes et lues à 20 minutes et 24 heures. L'IDR était réalisée pour induire une papule d'un diamètre de 5 mm et était considérée comme positive si le diamètre avait doublé à 20 minutes ou s'il persistait une papule à 24 heures. En cas de négativité des tests cutanés dans les toxidermies non graves, des tests de provocation ou de substitution étaient réalisés selon une méthode précédemment décrite [3]. Depuis 2007, ces toxidermies, toutes explorées par des investigations immunoallergologiques, et les résultats de ces investigations, sont répertoriés dans une base de données informatique (logiciel DIAMM, laboratoire Micro6, Villers-lès-Nancy).

**Tableau 1** Description des patients et des toxidermies.

N° de patient	Sexe	Âge	Types de toxidermie	Délais entre les toxidermies	Délai de survenue après la prise médicamenteuse
1	F	75	DRESS	Une seule toxidermie	1 mois
2	F	55	DRESS	Une seule toxidermie	3 semaines
3	F	65	DRESS	Une seule toxidermie	
4	F	65	DRESS	Une seule toxidermie	1 mois
5	F	55	2 angio-œdèmes	Plusieurs années	15 jours après la 1 <sup>re</sup> prise pour les 2 épisodes
6	F	78	2 EMP, 1 angio-œdème	1 et 5 ans	Non renseigné
7	F	61	1 choc anaphylactique, 1 angio-œdème, 1 urticaire	Plusieurs années	Dans les minutes après la prise
8	M	79	1 EMP, 1 angio-œdème	Non renseigné	Dans les 6 heures après la 1 <sup>re</sup> prise pour les 2 épisodes
9	M	64	2 EMP, 1 EPF	Plusieurs années	Dans les 3 jours après la 1 <sup>re</sup> prise pour les 3 épisodes
10	M	59	Urticaire	Une seule toxidermie	10 jours
11	F	28	EMP	Une seule toxidermie	Quelques jours

DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; EMP : exanthème maculopapuleux; EPF : érythème pigmenté fixe; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons; GP : glycopeptides; BL : bêta-lactamines; PCI : produits de contraste iodés.

Parmi ces patients, nous avons retenu les critères d'inclusion suivants :

- sensibilisation à au moins deux médicaments différents ;
- avec des molécules non apparentées chimiquement ;
- prouvée par des tests allergologiques pertinents (patch-test, prick-test, IDR) ou un test de provocation orale (TPO) de spécificité contrôlée (présence d'au moins 20 témoins négatifs).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- hémopathies et séropositivité VIH qui, par déficit immunitaire, favorisent les réactions d'hypersensibilité [4] ;
- ulcères chroniques de jambe qui, en favorisant une sensibilisation à différents topiques, pourraient entraîner une polysensibilisation aux mêmes molécules prises par voie systémique (aminosides, macrolides, acide fucidique, sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]) [5] ;
- allergie aux excipients des médicaments pris par voie systémique, comme la carboxyméthylcellulose.

Une analyse descriptive de cette population a ensuite été réalisée.

## Résultats

Parmi les 1925 dossiers analysés, 11 patients (0,6 %) répondaient aux critères d'inclusion (Tableau 1). Il s'agissait de huit femmes et trois hommes, d'âge moyen 62 ans, avec un nombre moyen de sensibilisations médicamenteuses de 2,5 par patient. Quatre patients avaient eu un *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS). Parmi les sept autres patients, les toxidermies étaient représentées par cinq exanthèmes maculopapuleux (EMP), deux

urticaires, quatre angio-œdèmes, un choc anaphylactique et un érythème pigmenté fixe. Deux patients avaient eu un seul épisode de toxidermie avec deux médicaments différents, cinq patients des toxidermies éloignées dans le temps avec un seul médicament responsable à chaque fois. Les classes médicamenteuses ou les médicaments en cause étaient les bêta-lactamines dans cinq cas, les glycopeptides dans quatre cas, la rifampicine dans deux cas, les synergistines dans deux cas, les produits de contraste iodés dans deux cas et un cas pour chacune des classes ou médicaments suivants : inhibiteurs de la pompe à protons, fluindione, aciclovir, carbamazépine, aminosides, macrolides, pseudoéphédrine, dompéridone, vaccin antigrippal, cotrimoxazole, corticoïdes, hydroxyzine et anesthésiques locaux (Tableau 2).

## Discussion

La polysensibilisation médicamenteuse existe même si elle est rare, puisque trouvée uniquement chez 0,6 % des 1925 patients ayant eu une toxidermie suivie d'investigations immunoallergologiques au cours d'une période de dix ans.

Depuis la première description de polysensibilisation médicamenteuse en 1989, sept cas ont été rapportés par Gex-Collet et al. [2] en 2005. Ces sept polysensibilisations étaient prouvées par des patch-tests positifs de spécificité contrôlée et par des tests de transformation lymphocytaire in vitro positifs. Trois de ces patients présentaient une polysensibilisation à des médicaments pris simultanément au cours du même épisode de toxidermie. C'est également le cas de six de nos patients, six DRESS, une urticaire et un EMP.

Tableau 2 Résultats des tests des patients polysensibilisés.			
N° de patient	Type de toxidermie	Médicaments imputables	Résultats des tests
1	DRESS	Aminosides, IPP, GP, fluindione, BL, fluconazole, rifampicine	Patch + fluindione 1 % et 10 % eau et vaseline, IDR + GP 10 <sup>-1</sup> et rifampicine 10 <sup>-1</sup> à 24 heures
2	DRESS	Antiémétiques, héparines, IPP, GP, amikacine, fluconazole, BL, valaciclovir, ciprofloxacine, cotrimoxazole	Patch + ésoméprazole 30 % eau, alcool, vaseline à 72 et 96 heures, et vancomycine 30 % eau à 72 heures, prick + aciclovir pur à 24 heures
3	DRESS	Carbamazépine, cloxacilline	Patch + carbamazépine 10 % vaseline à 48 et 72 heures et cloxacilline 30 % vaseline à 48 et 72 heures
4	DRESS	Fluconazole, hydroxyzine, desloratadine, fer, PCI, vancomycine, amikacine, BL	Patch + amikacine pure à 48 et 96 heures, prick + vancomycine pure à 24 heures
5	Angio-œdèmes	Rifampicine, isoniazide	IDR + rifampicine 10 <sup>-1</sup> à 20 minutes et 24 heures
5	Angio-œdèmes	Macrolides	IDR + érythromycine 10 <sup>-2</sup> à 20 min
6	EMP	Ibuprofène, pseudoéphédrine	Patch + pseudoéphédrine 10 % vaseline à 48 et 96 heures
6	EMP	Dompéridone	Prick + dompéridone pur à 20 min
6	Angio-œdème	Vaccin antigrippal	IDR + vaccin Vaxigrip® 10 <sup>-2</sup> et 10 <sup>-1</sup> à 24 heures, Influvac® pur à 20 minutes et 24 heures
7	Choc anaphylactique	PCI	Prick + 10 <sup>-2</sup> Hexabrix® et Visipaque® à 20 min, IDR 10 <sup>-3</sup> Iopamiron® et Xenetix® à l'origine d'une urticaire
7	Angio-œdème	Pénicilline	TPO + céfixime 6 heures après
7	Urticaire	Cotrimoxazole	IDR cotrimoxazole : prurit et gêne laryngée 1 heure après
8	EMP	Ampicilline	Patch + pénicilline G 10 % vaseline, péni V 30 % vaseline, amoxicilline 10 % vaseline, oxacilline 30 % eau à 48 et 96 heures
8	Angio-œdème	Tixocortol	Patch + budésonide 0,01 % vaseline, amcinonide 0,1 % vaseline, mométasone furoate liquide 48 et 96 heures
9	EMP	PCI	IDR + Télébrix® pur à 24 heures
9	EMP	Hydroxyzine	Patch + hydroxyzine 10 % vaseline à 48 et 96 heures
9	EPF	GP, gentamycine, anesthésiques locaux	Patch + tétracaïne 5 % vaseline à 72 et 96 heures, IDR + téicoplanine 10 <sup>-1</sup> à 24 heures
10	Urticaire	Pristinamycine, ceftriaxone	Patch + pristinamycine 10 et 30 % vas à 96 heures, TPO + ceftriaxone (à la dose 5 mg)
11	EMP	Spiramycine, céfixime	TPO + spiramycine (à la dose 150000UI) et céfixime (à la dose 2 mg)

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; GP : glycopeptides ; BL : bêtalactamines ; PCI : produits de contraste iodés.

Pour ces deux derniers patients, les perturbations immunologiques induites par une première toxidermie pourraient, par un « signal danger », faciliter la sensibilisation à une autre classe médicamenteuse et entraîner une cosensibilisa-

tion [6]. Pour ce qui est des quatre patients polysensibilisés au cours d'un DRESS, la polysensibilisation survenant au cours de cette toxidermie grave diffère de celle survenant au cours d'autres toxidermies érythémateuses éloignées

dans le temps. En effet, les réactivations virales de virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, EBV, CMV) décrites dans le DRESS favorisent, par la stimulation lymphocytaire, la sensibilisation à plusieurs molécules distinctes [7]. Dans notre série, sur 15 DRESS testés, quatre ont une polysensibilisation prouvée [16]. De plus, un de ces patients a une répllication virale encore détectable un an après sa toxidermie, ce qui suggère que pour retrouver l'état immunitaire antérieur après un DRESS, il faut au minimum attendre un an et que la prise d'autres médicaments durant cette période s'accompagne d'un risque élevé de sensibilisation.

À côté de la cosensibilisation et de la polysensibilisation survenant au cours d'un DRESS, une troisième entité est à distinguer. Il s'agit du syndrome d'intolérance médicamenteuse multiple rapporté par Schiavino et al. en 2007 [8], défini par une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse non spécifique survenant avec au moins trois médicaments chimiquement et pharmacologiquement différents, pris à trois occasions différentes et pour lesquelles les tests allergologiques sont négatifs. Parmi les 480 patients étudiés, la plupart présentaient des signes cutanés (urticaire et angio-œdème) plus ou moins associés à des signes respiratoires (asthme) ou digestifs. Les molécules les plus fréquemment en cause étaient les bêta-lactamines, l'aspirine et les AINS. Dans ces situations, la bonne tolérance d'une épreuve de substitution médicamenteuse (réalisée avec prémédication antiallergique) permettait de retenir le diagnostic. Les auteurs s'interrogeaient sur la prédominance féminine du syndrome, évoquant la possibilité d'une composante psychosomatique, et renaient comme hypothèse pathogénique une libération non spécifique d'histamine et d'autres médiateurs des mastocytes et de polynucléaires basophiles.

Au vu de ces données de la littérature, nous proposons de retenir les critères suivants pour définir la polysensibilisation médicamenteuse systémique présentée par cinq de nos patients, et donc distincte de la cosensibilisation, de la polysensibilisation du DRESS et du syndrome d'intolérance médicamenteuse multiple :

- survenue d'au moins deux dermatoses compatibles avec un mécanisme d'hypersensibilité ;
- avec des molécules non apparentées chimiquement ;
- espacées d'au moins un mois après un premier épisode de type EMP ou d'un an après un DRESS. Ces délais font partie des bonnes pratiques d'allergologie conformes aux recommandations européennes [9] ;
- avec preuve de l'hypersensibilité par un test cutané (patch-test, prick-test, IDR) ou test de provocation orale positif, avec spécificité contrôlée (témoins négatifs).

La physiopathologie de ces polysensibilisations médicamenteuses systémiques reste inconnue. Il semblerait que des réactions sévères prédisposeraient à la survenue d'autres toxidermies. Selon Gex-Collet et al. [2], 10% des patients ayant eu une toxidermie sévère documentée sur le plan allergologique développeraient une seconde toxidermie dont la sémiologie n'est pas précisée, avec une autre classe chimique, par défaut de développement d'une réponse immunitaire tolérogène aux médicaments. Strom et al. [10] ont également montré, dans une étude rétrospective sur une large cohorte, que le risque relatif de développer une allergie à un sulfamide non antibactérien après avoir présenté une toxidermie à un sulfamide antibactérien était

du même ordre de grandeur qu'après une toxidermie à une pénicilline. Cela suggère que ce risque relatif n'est pas lié à une réaction croisée par proximité chimique des molécules, mais probablement à une prédisposition génétique. De plus, certains médicaments favoriseraient les réactions d'hypersensibilité à d'autres classes médicamenteuses. Dans l'étude d'Asero en 1998 [11], portant sur 120 patients ayant une histoire clinique d'hypersensibilité à un ou plusieurs antibiotiques et explorés par des tests de substitution par voie orale, le risque relatif de développer une hypersensibilité à plusieurs classes d'antibiotiques serait 3,2 fois plus élevé chez les patients aux antécédents d'intolérance aux AINS, faisant de cette classe médicamenteuse un facteur de risque indépendant de polysensibilisation médicamenteuse. Cette hypothèse est également avancée par Halevy et Grossman en 2008 [12], dans une étude sur le diagnostic de polysensibilisation médicamenteuse par des tests *in vitro* de relargage d'interféron gamma, où la positivité des tests à la fois pour les AINS et les antibiotiques chez trois patients sur 12 suggère que les AINS représentent un facteur de risque de polysensibilisation aux antibiotiques. Il y aurait donc une analogie entre certains médicaments et certains allergènes de contact qui prédisposeraient à la survenue d'autres sensibilisations. Carlsen et al. [13] ont ainsi montré que sept allergènes de la batterie standard (lactones, parabènes, N-isopropyl-N-phényl-4-phénylènediamine, lanoline, *Myroxylon pereirae* [« baume du Pérou »] potassium dichromate et chlorure de cobalt) sont associés à un risque de polysensibilisation de contact chez 759 patients testés et sensibilisés à au moins trois allergènes. Enfin, une récente revue de la littérature sur la prédisposition génétique à la polysensibilisation de contact montre que le polymorphisme de certaines enzymes et cytokines (N-acétyltransférase 1 et 2, glutathione-S-transférase M et T, manganèse superoxyde dismutase, enzyme de conversion de l'angiotensine, *tumor necrosis factor*, interleukine 16) est associé à un risque accru d'allergie de contact [14], ce qui pourrait également être le cas pour la polysensibilisation médicamenteuse systémique. Toutefois, au vu de l'incidence des toxidermies, évaluée par Bigby et al. [15] à 2,2% des traitements, la probabilité de faire une deuxième toxidermie au cours d'un autre traitement est la même que notre prévalence de polysensibilisation, qui pourrait n'être due qu'au hasard.

Les résultats de notre étude ne permettent donc pas de répondre à l'existence ou non de la polysensibilisation médicamenteuse systémique comme définie plus haut. De plus, les données ont été recueillies dans un centre expert donc recrutant de nombreux cas atypiques. Par ailleurs, les patients n'ont pas été suivis prospectivement ; il n'y a donc pas eu d'évaluation de la survenue de réactions ultérieures, ce qui laisse supposer une sous-estimation de la polysensibilisation.

## Conclusion

Ces 11 observations nous ont permis de définir des critères de polysensibilisation médicamenteuse systémique, entité qui est à distinguer de la cosensibilisation et de la polysensibilisation présente dans les DRESS. Cette entité semble rare et peut donc être liée à un terrain génétique prédisposé

qui pourrait être exploré en étudiant le polymorphisme cytotinique, comme cela a été réalisé pour la polysensibilisation de contact. Toutefois, son caractère exceptionnel ne permet pas d'exclure une association fortuite de deux toxidermies chez un même patient. Une étude multicentrique complémentaire serait nécessaire pour déterminer si cette entité mérite d'être individualisée.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Sullivan TJ, Remedios C, Ong MD, Gilliam LK. Studies of the multiple-drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
- [2] Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple-drug hypersensitivity – proof of multiple-drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:293–6.
- [3] Waton J, Trechot P, Loos-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2009;160:786–94.
- [4] Caumes E, Bossi P, Katlama C, Bricaire F. Toxidermies dues aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH. *Presse Med* 2003;28:1325–33.
- [5] Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an update series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009;60:279–87.
- [6] Dellestable P, Weber-Muller F, Trechot P, Vernassière C, Schmutz JL, Barbaud A. Deux médicaments de même imputabilité dans une toxidermie (deux cas) : limite des tests cutanés? *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:655–8.
- [7] Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;25:46–62.
- [8] Schiavino D, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:136–42.
- [9] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [10] Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349:1628–35.
- [11] Asero R. Detection of patients with multiple-drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:185–8.
- [12] Halevy S, Grossman N. Multiple-drug allergy in patients with cutaneous adverse drug reactions diagnosed by in vitro drug-induced interferon-gamma release. *IMAJ* 2008;10:865–8.
- [13] Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. Associations between baseline allergens and polysensitization. *Contact Dermatitis* 2008;59:96–102.
- [14] Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K. Genetic factors in contact allergy-review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011;64:2–23.
- [15] Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358–63.
- [16] Barbaud A, et al. *JDP* 2009;C84.