

[Une allergie qui n'en est souvent pas une](#)

# Allergie à la pénicilline

Dr méd. Lukas Jörg<sup>a</sup>, Dr méd. Michael Fricker<sup>a,b</sup>, Prof. Dr méd. Arthur Helbling<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital, Universitätsspital Bern

<sup>b</sup> Praktizierender Internist, Mörigen/BE



Au cabinet médical, il n'est pas rare que les patients mentionnent être allergiques à la pénicilline. Souvent, cette prétendue allergie correspond en fait à des effets indésirables courants, tels que diarrhées, nausées et douleurs abdominales. Le bilan allergologique est utile pour décider si des antibiotiques bêta-lactamines peuvent être utilisés à l'avenir et si oui, lesquels.

## Introduction

Lors de la consultation médicale, env. 10% des patients mentionnent qu'ils sont allergiques à la pénicilline [1]. Pourtant, en cas de traitement correspondant, la majorité d'entre eux (85–90%) toléreront bien la pénicilline ou, plus globalement, les antibiotiques bêta-lactamines [2]. Il est estimé que le nombre de réactions IgE-médiées potentiellement dangereuses s'élève à 1–2 pour 10 000 administrations de pénicilline [3]. D'un autre côté, la fréquence des réactions de type tardif, avec les typiques exanthèmes médicamenteux (exanthèmes maculo-papuleux), n'est pas connue. La diarrhée, les nausées ou le muguet sont des conséquences potentielles d'un traitement antibiotique, et non pas une allergie. Des affections préexistantes, telles que par ex. une urticaire récidivante/chronique, peuvent s'exacerber sous traitement par pénicilline et être interprétées comme une soi-disant réaction allergique. Une anamnèse détaillée permet le plus souvent d'éviter des examens fastidieux et coûteux.

Sous traitement par pénicilline, une infection en soi peut être à l'origine de symptômes cutanés mais également respiratoires et ce, sans qu'il n'y ait d'allergie à la pénicilline sous-jacente. La littérature fait toutefois aussi état de cas de patients avec allergie à la pénicilline avérée, chez lesquels l'allergie ne pouvait plus être mise en évidence après plusieurs années [4]. Un traitement par pénicillines à dose élevée peut également être associé à des réactions toxiques susceptibles de toucher différents organes (néphrite, hépatite, etc.) [5].

Le plus souvent, tous les antibiotiques bêta-lactamines sont évités en cas d'allergie à la pénicilline présumée. En conséquence, les patients se voient prescrire d'autres antibiotiques à large spectre plus onéreux, qui ne couvrent pas toujours de manière optimale le spectre d'agents pathogènes et peuvent favoriser la formation de germes résistants.



## Aspects cliniques

Les réactions d'hypersensibilité à la pénicilline peuvent se manifester sous différentes formes. La classification de Gell et Coombs, datant de 1967 et remaniée depuis lors, est utile pour classifier les réactions d'hypersensibilité sur la base du mécanisme immunologique sous-jacent. Pour les allergies à la pénicilline, ce sont avant tout les réactions de type I (médiées par les IgE) et les réactions de type IV (médiées par les lymphocytes T) qui jouent un rôle, avec un chevauchement des pathomécanismes. Dans la pratique clinique quotidienne, on distingue les réactions de type immédiat et les réactions de type tardif en se basant sur le déroulement temporel de la réaction (temps de latence entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes) [6].



Lukas Jörg

### Réactions de type immédiat

La réaction de type immédiat survient typiquement peu après la prise ou l'application [6]. En cas d'administration parentérale d'une pénicilline, la réaction peut apparaître en l'espace de quelques secondes à minutes. Parmi les premiers symptômes les plus fréquents figurent le prurit (souvent au niveau de la plante des pieds ou du cuir chevelu), le flush, l'urticaire, les angio-œdèmes et la dyspnée. Dans de rares cas, des réactions gastro-intestinales s'observent en association avec les manifestations cutanées. Les réactions généralisées sévères prennent la forme d'une hypotension aiguë, d'arythmies cardiaques pouvant aller jusqu'à l'asystolie et de troubles de la conscience. Ces événements aigus et dangereux s'observent le plus souvent après administrations parentérales (tab. 1).

**Tableau 1:** Signes d'alerte en cas de réactions de type immédiat et facteurs de risque.

Rapidité de la survenue
Angio-œdèmes (en particulier de la langue), enrouement, trouble de la déglutition
Vaste expansion de l'urticaire
Bronchospasme
Symptômes gastro-intestinaux
Hypotension/perde de connaissance
Facteurs de risque d'une réaction sévère: âge supérieur à 50 ans, cardiopathie coronarienne, traitement par bêtabloquants, mastocytose, traitement par antihypertenseurs

**Tableau 2:** Signes cliniques d'alerte en cas de réactions de type tardif.

Vaste expansion de l'exanthème/érythrodermie
Formation de lésions bulleuses, pustules
Peau douloureuse, brûlante, piquante
Atteinte des muqueuses
Œdème du visage
Fièvre
Gonflement des ganglions lymphatiques/atteinte d'organes internes (par ex. foie, etc.)



**Figure 1:** Exanthème maculo-papuleux.

### Réactions de type tardif

Les réactions allergiques de type tardif se manifestent essentiellement au niveau cutané par des macules, des papules, des pustules et très rarement aussi des vésicules. Les exanthèmes maculo-papuleux sont typiques des allergies à la pénicilline (fig. 1). Ces exanthèmes surviennent souvent entre le 8e et le 12e jour de traitement, mais peuvent également apparaître uniquement après l'arrêt du traitement [7].

Le temps de latence entre la prise du médicament et la réaction allergique peut être très variable, pouvant aller de quelques heures ou jours à plusieurs semaines (très rare). Outre des signes cutanés, d'autres organes peuvent également être touchés, avant tout le foie et les reins. Les signes cliniques d'alerte témoignant d'une évolution plus sévère et d'une atteinte d'organes incluent entre autres la fièvre, la sensation générale de malaise, les manifestations cutanées étendues, l'atteinte des muqueuses, le gonflement du visage, la lymphadénopathie et la persistance des manifestations cliniques malgré d'arrêt du médicament déclenchant (tab. 2) [8]. Les réactions dangereuses s'accompagnent souvent d'une éosinophilie, d'une élévation des transaminases et plus rarement, de cytopénies ou d'une insuffisance rénale. Parmi les réactions d'hypersensibilité dangereuses médiées par les lymphocytes T figurent la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) [9] et le syndrome DRESS («drug rash with eosinophilia and systemic symptoms») [10]. Ce dernier est associé à une létalité élevée.

Dans cet article, nous n'abordons pas les très rares réactions compatibles avec un mécanisme de type 2 ou de type 3 d'après Gell et Coombs.

### Quand un bilan allergologique est-il indiqué?

Les patients avec un effet indésirable pharmacologique ou des symptômes non spécifiques, tels que diarrhées, nausées, insomnies, changements de comportement, dysesthésie, etc., ne nécessitent pas d'examens allergologiques. Un bilan est indiqué en cas de réactions de type immédiat qui sont le plus souvent IgE-médiées, en cas de prise concomitante d'autres médicaments (en particulier anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), en cas de réactions systémiques sévères avec atteinte d'organes, en cas d'atteinte cutanée étendue ou en cas d'atteinte des muqueuses. Les affections préexistantes, telles qu'une immunodéficience, et les valvulopathies, pour lesquelles une antibiothérapie est plus souvent prescrite, constituent également des indications pour la réalisation d'un bilan allergologique. En revanche, un bilan n'est pas nécessairement indis-

pensable chez les patients en bonne santé présentant un exanthème maculo-papuleux isolé (généralement médié par les lymphocytes T) révélé à l'anamnèse ou même documenté, d'autant plus lorsque des antibiotiques alternatifs sont disponibles.

## Bilan en cas d'allergie à la pénicilline – aspects pratiques

### Anamnèse

Non seulement pour l'allergie à la pénicilline, mais également pour toutes les allergies médicamenteuses, il est essentiel de documenter de la manière la plus complète possible une réaction d'hypersensibilité soupçonnée. De nombreux patients mentionnent une allergie à la pénicilline sans pouvoir fournir des indications plus précises. Le fait que le patient mentionne avoir été hospitalisé pour le traitement d'une réaction peut s'avérer utile. Le temps de latence entre la prise du médicament et l'apparition des premiers symptômes de la réaction constitue une information décisive pour déterminer le type de réaction et sa sévérité (réaction de type immédiat versus réaction de type tardif). Les indications quant à l'évolution temporelle d'une réaction sont également utiles pour déterminer les examens qui doivent être réalisés. Sur le plan clinique, il convient de consigner tous les signes objectivables qui permettent finalement d'évaluer le degré de sévérité de la réaction allergique. Dans les situations aiguës, il se pose toujours la question de savoir si des pénicillines peuvent être administrées, notamment lorsqu'il y a uniquement la mention «allergie à la pénicilline» sur la carte d'urgence ou lorsque le patient ne s'en souvient plus de façon précise. Dans ces situations, en cas de traitement par antihistaminiques oraux et/ou corticoïdes, la décision quant aux examens à réaliser au chevet du patient peut se révéler difficile. La remise d'un passeport d'allergie avec la seule mention «allergie à la pénicilline» est donc insuffisante.

En cas de réactions généralisées induites par les antibiotiques, les renseignements concernant l'indication du traitement, ainsi que les maladies préexistantes et les médicaments supplémentaires pris par le patient s'avèrent également utiles. Ainsi, les infections en soi peuvent également s'accompagner d'un exanthème, qui se développe souvent uniquement sous traitement par antibiotique. Ce cas de figure se rencontre assez fréquemment chez les enfants en particulier [11]. Les facteurs de risque de développement d'une réaction à la pénicilline incluent une infection aiguë par le virus d'Epstein-Barr, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le sexe féminin, les polymorphismes génétiques, ainsi que les antécédents d'allergies à des médicaments [12].

### Tests cutanés

En cas de suspicion d'une allergie à la pénicilline, les tests cutanés standardisés représentent l'examen de choix (fig. 2).

En règle générale, des tests intradermiques utilisant des pénicillines pour administration parentérale dans des dilutions correspondantes sont réalisés [13]. Cette méthode de test convient à la fois pour le diagnostic des réactions de type immédiat (avec lecture 20 min après l'application, fig. 3) et des réactions de type tardif (avec lecture après 24–48 h).

En cas de réactions index sévères, le test intradermique devrait être précédé d'un prick-test utilisant les concentrations du test intradermique, car il arrive également que les tests *in vivo* déclenchent des réactions systémiques allant jusqu'à une chute de la pression artérielle et à un collapsus [14]. En cas de réactions de type tardif très dangereuses, telles que le syndrome DRESS ou le syndrome de Steven-Johnson, le test intradermique est d'une manière générale également déconseillé, car cette méthode de test peut déclencher une réaction de «flare-up». Dans cette situation, le test épicutané, ou patch-test, est indiqué (fig. 4). En cas de réactions de type tardif légères, cette méthode de test est souvent utilisée de pair avec le test intradermique, ce qui permet d'améliorer la sensibilité. Lors du test, outre la pénicilline soupçonnée d'être en cause, le déterminant majeur (pénicilloyl-polylysine, PPL) et les déterminants mineurs («minor determinant mixture», MDM) de la pénicilline ainsi que de possibles bêta-lactamines à réactivité croisée (en particulier céphalosporines) sont souvent aussi testés. Les solutions de PPL et de MDM disponibles dans le commerce sont uniquement utilisées pour vérifier la présence d'une réaction de type immédiat.

D'une manière générale, les tests cutanés avec des pénicillines possèdent une spécificité très élevée. Malheureusement, leur sensibilité est faible, s'élevant à env. 70% pour les réactions de type immédiat et à 10–30% pour les réactions de type tardif [13]. Ainsi, un test cutané négatif ne permet que de manière limitée d'exclure avec certitude une allergie. En outre, plus la durée entre la réaction index et la réalisation du test est longue, plus la sensibilité du test diminue. Dans l'idéal, il est recommandé de réaliser un bilan au cours des 6 premiers mois après une réaction allergique et au plus tôt, après 4 à 6 semaines [15].

### Tests *in vitro*

Mis à part les tests cutanés, différentes analyses *in vitro* sont disponibles pour mettre en évidence une sensibilisation à la pénicilline en cas de suspicion d'une allergie. Toutefois, les tests sérologiques actuels ont une plus faible sensibilité que les tests cutanés et sont dès

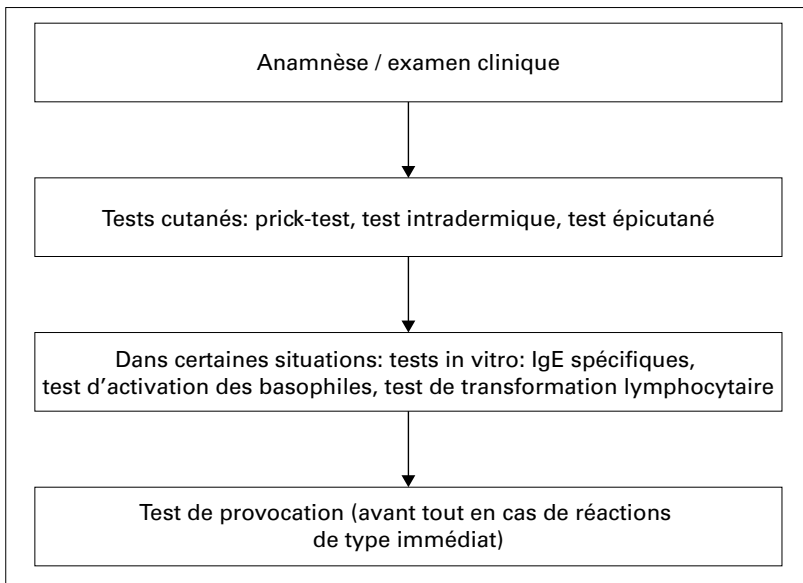


Figure 2: Etapes diagnostiques en cas d'allergie à la pénicilline.



Figure 3: Test intradermique positif.



Figure 4: Test épicutané positif à l'amoxicilline et à l'ampicilline.

lors moins pertinents qu'on ne l'imagine souvent. Ils sont néanmoins tout à fait utiles comme analyses complémentaires [16]. En cas de réactions de type immédiat, la détermination des anticorps IgE spécifiques dirigés contre les pénicillines V/G et l'amoxicilline et le test d'activation des basophiles (TAB) avec les pénicillines causales sont utilisés. Le test de transformation lymphocytaire (TTL) représente, quant à lui, une option en cas de réactions de type tardif. Ces examens in vitro peuvent constituer des tests primaires utiles dans des situations confuses, par ex. en cas de résultats équivoques aux tests cutanés, en cas d'impossibilité de réaliser des tests cutanés et avant tout, en cas de réactions généralisées sévères.

### Test de provocation

En cas d'allergie à la pénicilline de type immédiat établie, une provocation orale peut être réalisée pour tester des antibiotiques alternatifs. Il est par exemple possible d'administrer une céphalosporine de seconde ou troisième génération en cas d'allergie à l'amoxicilline, pour autant qu'aucune sensibilisation n'ait été mise en évidence au test. Une autre indication de test de provocation est la présence d'une allergie à la pénicilline dans l'anamnèse, sans mise en évidence de sensibilisation (par ex. vagues souvenirs de l'enfance).

Le patient se voit administrer l'antibiotique alternatif choisi sous contrôle médical. La dose initiale est généralement faible [17]. Si aucun effet indésirable n'est perçu subjectivement et si aucun symptôme n'est enregistré objectivement (documentation des paramètres vitaux comprenant débit expiratoire de pointe et statut cutané), la dose médicamenteuse est augmentée à intervalles de 15-30 minutes pour une réaction de type immédiat, jusqu'à ce que la dose thérapeutique visée soit atteinte cumulativement. En cas de réaction généralisée sévère et potentiellement mortelle, ou en présence d'une sensibilisation à l'antibiotique en question, une provocation est contre-indiquée.

En cas de réaction de type tardif, il convient généralement de ne pas réaliser de test de provocation, étant donné que les expériences relatives à la dose et aux intervalles d'administration font défaut, entre autres, et que des réactions peuvent également se produire uniquement plusieurs jours après la provocation. En outre, lors d'une telle réaction, il n'existe aucune contre-mesure spécifique.

### Peut-on utiliser les céphalosporines, carbapénèmes et monobactames?

Les données relatives à la réactivité croisée des pénicillines avec d'autres bêta-lactamines sont en majorité

Correspondance:  
Dr méd. Lukas Jörg  
Oberarzt  
Universitätsklinik für Rheu-  
matologie, Immunologie  
und Allergologie  
Inselspital  
Universitätsspital Bern  
Freiburgstrasse  
CH-3010 Bern  
lukas.joerg[at]insel.ch

basées sur les allergies IgE-médiées. Les données relatives à la réactivité croisée en cas de réactions de type tardif (réactions médiées par les lymphocytes T) sont en revanche maigres [18].

Les pénicillines présentent deux composants structurellement semblables à d'autres antibiotiques bêta-lactamines: d'une part, l'anneau bêta-lactame et d'autre part, les chaînes latérales. En ce qui concerne les aminopénicillines, la réactivité croisée est principalement due aux chaînes latérales [19]. Certains antibiotiques bêta-lactamines, en particulier les céphalosporines de première et seconde générations, présentent une chaîne latérale identique ou au moins semblable à celle des aminopénicillines. Des réactions croisées entre les pénicillines et les céphalosporines sont rapportées dans 0 à 10,5% des cas, en fonction des études [20]. Il est admis que les céphalosporines à partir de la troisième génération, c.-à-d. celles avec des chaînes latérales différentes, conduisent moins souvent à des réactions croisées [21] et peuvent donc le plus souvent être prescrites chez les patients allergiques à la pénicilline. Toutefois, après une réaction de type immédiat aux pénicillines, la tolérance d'une céphalosporine doit être vérifiée au moyen d'une provocation orale. En cas de réaction de type tardif légère aux pénicillines, une exposition directe aux céphalosporines est acceptable si les tests

cutanés sont négatifs. Il est recommandé d'utiliser en premier lieu des céphalosporines à partir de la troisième génération (et éventuellement le céfuroxime). Des réactions croisées avec les carbapénèmes sont certes possibles, mais globalement rares, touchant moins de 1% des personnes allergiques à la pénicilline [22]. La première administration doit, comme pour le test de provocation, s'effectuer de manière fractionnée au moyen d'un «graded challenge» [17]. Aucune réactivité croisée n'est pour l'instant connue entre les pénicillines et les monobactames (tab. 3) [23].

**Tableau 3:** Réactivité croisée de pénicillines.

Pénicillines-céphalosporines	<10% (généralement chaîne latérale)
Pénicillines-carbapénèmes	<1%
Pénicillines-monobactames	Aucune réactivité croisée, seulement possible entre la ceftazidime et les monobactames

La mise en évidence d'une allergie à la pénicilline amène généralement à la recommandation d'éviter ce groupe de substances dans son ensemble. Si l'indication est impérative (par ex. traitement d'une syphilis ou patientes enceintes), et en cas d'allergie médiée par les IgE, un antibiotique bêta-lactamine concerné peut être administré par schéma de désensibilisation [24]. Le dosage de l'antibiotique est alors continuellement augmenté en l'espace de quelques heures, avec une dilution initialement très importante, ce qui permet d'obtenir une tolérance temporaire. En cas de bonne tolérance, le médicament peut ensuite être administré aux dosages et intervalles souhaités, en sachant toutefois que la tolérance ne persiste qu'aussi longtemps que l'antibiotique est administré [24]. En cas de réaction de type tardif, c.-à-d. d'allergie à la pénicilline médiée par les lymphocytes T, une désensibilisation n'est pas réalisable.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article

#### Crédit photo

Photo p. 236: © Bankoo | Dreamstime.com

#### Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## L'essentiel pour la pratique

- La majorité des patients qui mentionnent une allergie à la pénicilline la tolèrent en réalité sans problème.
- Les allergies à la pénicilline peuvent être médiées par les IgE (type immédiat) ou les lymphocytes T (type tardif).
- En cas de suspicion d'allergie médicamenteuse, une bonne documentation est essentielle.
- En cas de suspicion d'allergie à la pénicilline, le test cutané est l'examen le plus simple, avec un résultat rapide et une bonne spécificité malgré une sensibilité limitée.
- Les analyses *in vitro* ont une sensibilité plus faible que le test cutané.
- La réactivité croisée avec les céphalosporines, en particulier à partir de la troisième génération, est souvent surévaluée.
- Le test de provocation orale se prête au test des antibiotiques alternatifs (par ex. ceux avec une potentielle réaction croisée).
- En cas d'allergie médiée par les IgE, une désensibilisation peut être réalisée en cas d'indication correspondante.

## Références

- 1 Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2819.
- 2 Park M, Markus P, Matesic D, Li JT. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):681.
- 3 Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet.* 1991;337(8753):1308.
- 4 Finke SR, Grieco MH, Connell JT, Smith EC, Sherman WB. Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am J Med.* 1965;38:71–82.
- 5 Neffel K., Pichler W. Intolérance aux antibiotiques bêta-lactames: les problèmes pratiques et leur cause. *Forum Méd Suisse* 2006;6:319–326.
- 6 Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832.
- 7 Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM). Adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52:
- 8 Scherer K, Bircher A. Adverse drug reactions and the skin from trivial to fire signal. *Internist (Berl)* 2009; 50:171.
- 9 Matsumoto Y, Okubo Y, Yamamoto T, Ito T, Tsuboi R. Case of acute generalized exanthematous pustulosis caused by ampicillin/cloxacillin sodium in a pregnant woman. *J Dermatol.* 2008;35(6):362.
- 10 Jurado-Palomo J, Cabañas R, Prior N, Bobolea ID, Fiandor-Román AM, López-Serrano MC et al. Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):433.
- 11 Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):218.
- 12 Teck-Choon Tan, Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 May;71(5):684–700.
- 13 Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702–12.
- 14 Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(5):363.
- 15 Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A., Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* 2001;45(6):321–8.
- 16 Mayorga C, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, Vultaggio A, Brockow K, Caubet JC et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103–34.
- 17 Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity, Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58(9):854–63.
- 18 Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quarantino D., Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):179–86.
- 19 Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:671–7.
- 20 Terico A, Gallagher J, Beta-Lactam Hypersensitivity and Cross-Reactivity. *Journal of Pharmacy Practice* 2014;27(6):530–44.
- 21 Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S126–37.
- 22 Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1113.
- 23 Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A et al. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(2):375.
- 24 Solensky R., Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):425–43.