

## Outil d'évaluation d'une allergie aux antimicrobiens

(Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions régionales de la santé du Nouveau-Brunswick, mai 2016)

### Réaction (tel que indiquée dans le dossier du patient ou selon le patient )

#### Antécédents personnels

- Asthme     Maladie auto-immune     Dermatite atopique     Allergie au latex  
 Antécédent d'anaphylaxie     Syndrome d'intolérance médicamenteuse multiple  
 Syndrome d'allergie médicamenteuse multiple     Allergie alimentaire : \_\_\_\_\_  
 Autre : \_\_\_\_\_

#### Questionnaire du patient

1. Quand la réaction a-t-elle eu lieu? \_\_\_\_\_
2. Quel était l'âge du patient au moment de la réaction? \_\_\_\_\_
3. Est-ce que le patient se souvient de la réaction? Si ce n'est pas le cas, qui l'a informé de la réaction? \_\_\_\_\_
4. Est-ce que le patient se souvient du médicament? \_\_\_\_\_
5. Pour quelle indication avait-on prescrit le médicament? \_\_\_\_\_
6. Quelle était la voie d'administration? \_\_\_\_\_
7. Combien de temps après la prise du médicament la réaction a-t-elle commencé? \_\_\_\_\_
8. Décrire la réaction : \_\_\_\_\_
9. Est-ce que le patient a obtenu des soins médicaux pour la réaction? \_\_\_\_\_
10. Est-ce que le médicament a été arrêté? Si c'est le cas, que s'est-il passé après l'arrêt du médicament? \_\_\_\_\_
11. Est-ce que le patient a manifesté d'autres problèmes médicaux persistants au moment de la réaction? \_\_\_\_\_
12. Quels sont les autres médicaments que prenait le patient? Quand et pour quelle raison ces médicaments ont-ils été prescrits? \_\_\_\_\_
13. Est-ce que le patient prenait des médicaments similaires avant ou après la réaction? Si c'est le cas, quel a été le résultat? \_\_\_\_\_
14. Est-ce que le patient a déjà eu ce type de réaction sans la prise du médicament soupçonné? \_\_\_\_\_

#### Évaluation

- Réaction non grave d'hypersensibilité retardée (non-médiée par les IgE) probable  
 Réaction indésirable ou intolérance (non allergique) probable  
 Réaction d'hypersensibilité de type 1 immédiate (médiée par les IgE) probable  
 Réaction grave d'hypersensibilité retardée (non-médiée par les IgE) probable

Complété par : \_\_\_\_\_ Date/heure : \_\_\_\_\_

**Tableau 1: Questionnaire du patient** <sup>1,2,4,5,6,7,12,13,14</sup>

Question	Commentaires
Quand la réaction a-t-elle eu lieu?	Les patients avec réaction de type 1 d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE à la pénicilline peuvent perdre leur sensibilité avec le temps (50 % après 5 ans et 80 % après 10 ans).
Quel était l'âge du patient au moment de la réaction?	Certains facteurs de confusion peuvent être plus fréquents selon l'âge du patient (exemple : exanthèmes viraux chez les patients pédiatriques).
Est-ce que le patient se souvient de la réaction? Si ce n'est pas le cas, qui l'a informé de la réaction?	Un récit vague n'exclut <b>pas</b> de graves réactions. Toutefois, il est moins probable qu'il s'agisse d'une grave réaction d'hypersensibilité si le patient ou sa famille ne se souviennent pas des détails de la réaction.
Est-ce que le patient se souvient du médicament?	Le fait de connaître précisément l'antimicrobien qui a provoqué la réaction peut aider à déterminer les autres options sécuritaires.
Pour quelle indication avait-on prescrit le médicament?	Parfois, le patient confond les symptômes de la maladie avec les réactions indésirables du médicament (p. ex. : éruption de la scarlatine causée par la bactérie <i>Streptococcus pyogenes</i> peut être confondue avec une réaction médicamenteuse).
Quelle était la voie d'administration?	Les réactions d'hypersensibilité peuvent être plus fréquentes lorsque les médicaments sont administrés par voie intraveineuse que lorsqu'ils sont administrés par voie orale.
Combien de temps après la prise du médicament la réaction a-t-elle commencé?	Le délai est essentiel pour déterminer s'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE ou s'il s'agit d'une réaction retardée non médiée par les IgE.
Décrire la réaction.	Il faut obtenir des détails précis de la part du patient (p. ex. : en cas d'éruption cutanée, indiquez la partie du corps, la morphologie, etc.) .
Est-ce que le patient a obtenu des soins médicaux pour la réaction?	Il peut s'avérer utile de stratifier le degré de gravité de la réaction.
Est-ce que le médicament a été arrêté? Si c'est le cas, que s'est-il passé après l'arrêt du médicament?	L'arrêt du médicament peut donner lieu à divers résultats (p. ex. : selon le type de réaction cutanée, les symptômes peuvent ou non s'améliorer après l'arrêt du médicament).
Est-ce que le patient a manifesté d'autres problèmes médicaux persistants au moment de la réaction?	Certaines infections virales [p. ex. : Virus Epstein-Barr (VEB), Virus herpès simplex (VHS), Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), Cytomégalovirus (CMV)] sont associées avec des réactions cutanées aux médicaments non médiées par les IgE qui sont parfois diagnostiquées à tort comme étant des « réactions allergiques ».
Quels sont les autres médicaments que prenait le patient? Quand et pour quelle raison ces médicaments ont-ils été prescrits?	Les médicaments concomitants pourraient provoquer ou favoriser la réaction.
Est-ce que le patient prenait des médicaments similaires avant ou après la réaction? Si c'est le cas, quel a été le résultat?	La tolérance aux médicaments de structure similaire n'est pas toujours une indication de tolérance au médicament soupçonné; toutefois, elle peut aider à déterminer les autres options sécuritaires.
Est-ce que le patient a déjà eu ce type de réaction sans la prise du médicament soupçonné?	Si la même réaction s'est déjà produite sans exposition au médicament soupçonné, elle peut alors être causée par d'autres facteurs.

## Examen thérapeutique

L'évaluation des allergies est un élément essentiel dans les soins du patient. Les bêta-lactamines, en tant que classe de médicaments, sont généralement sans danger; les réactions allergiques et indésirables sont excessivement diagnostiquées et signalées. Par exemple, jusqu'à 10 % de la population signalera une allergie à la pénicilline, mais jusqu'à 95 % (ou plus) de ces patients ne présentent pas une réelle allergie.<sup>4,6,11</sup>

De crainte d'une éventuelle anaphylaxie secondaire à l'utilisation des bêta-lactamines, de nombreux cliniciens diagnostiquent à l'excès l'allergie à la pénicilline ou acceptent simplement le diagnostic d'allergie à la pénicilline de la part des patients sans effectuer l'historique adéquat de la réaction.<sup>2</sup> Selon certaines études, les médecins sont plus portés à prescrire des antimicrobiens d'autres classes aux patients ayant des antécédents documentés d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines.<sup>2,9</sup> Les solutions de rechange aux bêta-lactamines peuvent être : moins efficaces, plus toxiques, à plus larges spectres, plus coûteuses et plus susceptibles de causer une infection ou une colonisation par des organismes résistants.<sup>6,9</sup> Malheureusement, la documentation d'une allergie à la pénicilline n'est pas sans conséquence. Le simple fait d'affirmer une allergie à la pénicilline augmente la probabilité d'un séjour prolongé à l'hôpital et augmente le risque d'infections causées par : *Clostridium difficile*, entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) et *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM).<sup>10</sup>

La plupart des patients ne présentent pas de signes évidents qui peuvent confirmer ou réfuter la documentation de l'allergie.<sup>2</sup> La probabilité initiale d'une allergie réelle est presque toujours déterminée par l'historique des allergies.<sup>2</sup> Le questionnaire du patient aux pages précédentes vise à aider les cliniciens à effectuer une investigation détaillée des allergies.

Il faut procéder à un examen détaillé des antécédents allergiques du patient pour faire la différence entre une réelle réaction de type 1 d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE (réaction allergique réelle) et une réaction d'hypersensibilité non médiée par les IgE, une intolérance, ou un effet indésirable. Tandis que certaines réactions non médiées par les IgE sont mineures, d'autres types de réactions peuvent être graves (p. ex. néphrite interstitielle, hépatite auto-immune, anémie hémolytique, maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS). Le tableau 2 ci-dessous présente une sous-division des réactions d'après la classification de Coombs et Gell liée aux réactions d'hypersensibilité :

**Tableau 2: Classification des réactions d'hypersensibilité de Coombs et Gell** <sup>6,7</sup>

Type	Médiateur	Délai d'apparition	Réaction clinique	Commentaires
I – Hypersensibilité immédiate et aiguë	Anticorps IgE	En moins de 1 h (rarement jusqu'à 72 heures)	Anaphylaxie, urticaire, angioedème, hypotension, bronchospasme, stridor, prurit	Anaphylaxie : pénicillines de 0,01 à 0,05 %  Céphalosporines de 0,0001 à 0,1 %
II – Hypersensibilité cytotoxique retardée à médiation par les anticorps	Anticorps IgG et IgM	Plus de 72 heures	Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie	Propre au médicament
III – Hypersensibilité médiée par les complexes immuns	Complexes IgG et IgM	Plus de 72 heures	Maladie sérique, glomérulonéphrite, angéite des petits vaisseaux, fièvre médicamenteuse	Les complexes immuns se déposent dans les tissus et peuvent toucher les organes cibles
IV – Hypersensibilité de type retardée	Cellules T	Plus de 72 heures	Dermatite de contact, pustulose	Faible incidence Exemples : éosinophilie, exanthème bulleux, dermatite exfoliative grave (syndrome Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique etc.), néphrite interstitielle, hépatite auto-immune et des éruptions morbilliformes ou maculo-papuleuses
Réactions idiopathiques	Inconnu	Habituellement Plus de 72 heures	Éruptions maculo-papuleuses ou morbilliformes	Chez de 1 à 4 % des patients qui reçoivent des bêta-lactamines

Le délai d'apparition de la réaction peut être un élément utile pour déterminer si la réaction est véritablement une réaction d'hypersensibilité de type 1, c'est-à-dire une hypersensibilité immédiate médiée par les IgE. Les réactions de type 1 surviennent généralement dans l'heure de l'exposition, mais peuvent survenir jusqu'à 72 heures après l'exposition, et peuvent comprendre : anaphylaxie, urticaire, angioedème, hypotension, bronchospasme, stridor, et prurit.<sup>5,6,7</sup>

## Réactions cutanées

De nombreux patients peuvent signaler une « éruption cutanée » comme étant une réaction allergique; toutefois, il faut obtenir d'autres données afin de déterminer la véritable nature de la réaction. Les réactions cutanées peuvent englober des éruptions non graves maculo-papuleuses retardées jusqu'aux nécrolyses épidermiques toxiques potentiellement mortelles; ainsi, il est essentiel de poser d'autres questions au patient.

Certaines infections peuvent soit causer des réactions cutanées ou prédisposer les patients à réagir aux antimicrobiens. Les patients souffrant de certaines infections bactériennes (p.ex. : *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*) peuvent développer une réaction cutanée, indépendamment de l'antimicrobien qui est utilisé.<sup>18,22</sup> Certaines infections virales [p. ex. : Virus Epstein-Barr (VEB), Virus herpès simplex (VHS), Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), Cytomégalovirus (CMV)] peuvent être directement responsables des réactions cutanées.<sup>14,18,22</sup> En plus, les patients souffrant de ces infections virales peuvent être plus susceptibles de réagir à certains antimicrobiens.<sup>2,4,12,13</sup> Un exemple notable est l'éruption morbilliforme retardée (non-médiée par les IgE) secondaire à la prise des aminopénicillines, tel que l'amoxicilline, chez les patients souffrant d'une infection au VEB.<sup>4,18</sup>

Voir le tableau 3 ci-dessous pour une brève description de certaines réactions cutanées :

**Tableau 3 – Réactions cutanées** <sup>1,2,15,16,18,19,20,21</sup>

Type de réaction cutanée	Chronologie	Description
<b>Angioœdème</b>	<p><u>Délai d'apparition</u> : Généralement immédiat (de 0 à 6 heures)</p> <p><u>Durée</u> : Résorption dans les 24 à 72 heures</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Lèvres, paupières, lobes auriculaires, langue, bouche, larynx, organes génitaux</p> <p><u>Morphologie</u> : Œdèmes circonscrits caractérisés par une coloration de la peau et une atteinte des tissus sous-cutanés (peuvent être asymétriques ou unilatéraux).</p> <p><u>Autres précisions</u> : non prurigineux; souvent très effrayants pour les patients; peuvent être douloureux.</p>
<b>Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)</b>	<p><u>Délai d'apparition</u> : de 1 à 8 semaines après exposition</p> <p><u>Durée</u> : Des semaines ou des mois (même après l'arrêt du médicament soupçonné)</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Répartition classique : visage, partie supérieure du tronc, extrémités (mais peut évoluer sur tout point de la surface de la peau et peut parfois provoquer une atteinte des muqueuses)</p> <p><u>Morphologie</u> : Dans la plupart des cas, le syndrome se manifeste sous forme d'éruptions morbilliformes, érythémateuses, prurigineuses.</p> <p><u>Autres précisions</u> : En général, un prurit et une fièvre surviennent avant les éruptions cutanées. Le syndrome peut entraîner un œdème facial, qui peut être confondu avec un angioœdème.</p> <p><u>Atteinte des systèmes systémiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphatique : une lymphadénopathie est très commun</li> <li>- Hématologique : leucocytose, éosinophilie, lymphocytose</li> <li>- Hépatique : hépatosplénomégalie, hépatite, augmentation des transaminases hépatiques, augmentation des phosphatases alcalines</li> <li>- Rénal : hématurie, protéinurie, élévation de l'azote uréique du sang et de la créatinine</li> <li>- Autre : atteinte pulmonaire, cardiaque, neurologique</li> </ul>
<b>Érythème polymorphe</b>	<p><u>Délai d'apparition</u> : Dans 3 à 5 jours (peut comprendre des symptômes avant-coureurs d'une infection respiratoire supérieure)</p> <p><u>Durée</u> : Environ 2 semaines</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Apparaît souvent aux extrémités (mains, paumes, extenseurs des avant-bras, plante des pieds, etc.) et peut se propager vers l'intérieur du tronc. Peut atteindre les membranes muqueuses de la bouche et des organes génitaux.</p> <p><u>Morphologie</u> : Papules érythémateuses circulaires bien délimitées, souvent présentant un aspect « d'iris » ou de « cible ».</p> <p><u>Autres précisions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peut être difficile à discerner du syndrome de Stevens-Johnson.</li> <li>- Souvent associé aux infections par le virus de l'herpès simplex ou par les mycoplasmes.</li> <li>- En cas de fièvre, elle est généralement légère.</li> </ul>

Type de réaction cutanée	Chronologie	Description
<b>Éruption maculo-papuleuse, éruption morbilliforme ou exanthèmes</b>	<p><u>Délai d'apparition</u> : Retardé (souvent après plus de 72 heures), dans les 2 à 4 premières semaines après la dose initiale.</p> <p><u>Durée</u> : En général, l'éruption s'estompe dans les 2 semaines.</p>	<p><u>Régions touchées</u> : En général, l'éruption commence à la tête, au cou ou dans la partie supérieure du torse, puis évolue vers les extrémités.</p> <p><u>Morphologie</u> : Souvent bilatérales et symétriques. En général, les plaques érythémateuses (de un à plusieurs mm de diamètre) sont planes, à peine surélevées. Peuvent aussi présenter des papules.</p> <p><u>Autres précisions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avec ou sans prurit</li> <li>- Peut former des zones confluentes</li> <li>- Peut être le résultat de plusieurs mécanismes (p. ex. : infection virale, idiopathique, etc.)</li> <li>- Une légère éosinophilie est possible, mais n'est pas commun</li> <li>- Une fièvre est rarement associée mais, si elle est présente, elle est légère.</li> </ul>
<b>Photosensibilité ou phototoxicité</b>	<p><u>Délai d'apparition</u> : De 5 à 20 heures après la prise du médicament et exposition aux rayons UV</p> <p><u>Durée</u> : s. o.</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Les régions les plus souvent exposées au soleil (p. ex. : visage, dos des mains, dos et côtés du cou, faces d'extension des bras, etc.). La présentation classique épargne les zones d'ombre, comme sous le menton, sous le nez et derrière les oreilles.</p> <p><u>Morphologie</u> : Ressemble souvent à des coups de soleil excessifs, parfois accompagnés d'ampoules. Démarcation très nette aux zones où des vêtements ou des bijoux étaient portés lors de l'exposition à la lumière.</p> <p><u>Autres précisions</u> : Pas commun avec les antibiotiques bêta-lactamines.</p>
<b>Prurit</b>	<p><u>Délai d'apparition</u> : s. o.</p> <p><u>Durée</u> : s. o.</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Démangeaisons localisées ou généralisées; plus souvent généralisées lorsqu'elles sont induites par les médicaments.</p> <p><u>Morphologie</u> : N'entraîne pas nécessairement des signes cutanés visibles d'une réaction.</p> <p><u>Autres précisions</u> : Les mécanismes ne sont pas toujours évidents.</p>
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b>	<p><u>Délai d'apparition</u> : Retardé (dans les 8 semaines d'une première exposition), mais caractérisé par une apparition soudaine des symptômes.</p> <p><u>Durée</u> : Jusqu'à 6 semaines</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Moins de 10 % de la surface du corps est touché. Peut affecter la peau, les yeux et les membranes muqueuses; comme les lèvres, la bouche, les parties génitales.</p> <p><u>Morphologie</u> : Commence souvent avec des lésions rouge bordeaux, planes (parfois d'aspect de « cible », similaire à un érythème polymorphe), évoluant vers des lésions bulleuses et nécrotiques. Donne lieu à des ampoules et à une dislocation de l'épiderme.</p> <p><u>Autres précisions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le syndrome est accompagné de l'un ou de la totalité des symptômes suivants : forte fièvre, malaise, myalgie, arthralgie, maux de tête, atteinte oculaire, stomatite douloureuse.</li> <li>- Une urgence médicale; mortalité intrahospitalière = de 5 à 12 %.</li> </ul>

Type de réaction cutanée	Chronologie	Description
<p><b>Nécrolyse épidermique toxique</b></p>	<p><u>Délai d'apparition</u> : Retardé (dans les 8 semaines d'une première exposition), mais caractérisé par une apparition soudaine des symptômes.</p> <p><u>Durée</u> : Jusqu'à 6 semaines</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Plus de 30 % de la surface du corps est touchée. Peut affecter la peau, les yeux et les membranes muqueuses; comme les lèvres, la bouche, les parties génitales. Les zones pileuses de la peau sont souvent épargnées.</p> <p><u>Morphologie</u> : Voir le syndrome de Stevens-Johnson; peut en fin de compte ressembler à des brûlures étendues de deuxième degré</p> <p><u>Autres précisions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Est accompagnée de l'un ou de la totalité des symptômes suivants : forte fièvre, fatigue, vomissement, diarrhées, malaise, myalgie, angine, arthralgie, maux de tête, atteinte oculaire, stomatite douloureuse.</li> <li>- Urgence médicale; mortalité intrahospitalière plus de 30 %.</li> </ul>
<p><b>Urticaire</b></p>	<p><u>Délai d'apparition</u> : Immédiat, généralement dans les 36 heures</p> <p><u>Durée</u> : Persiste rarement au-delà de 24 heures</p>	<p><u>Régions touchées</u> : Peut toucher toute partie du corps. Atteint la partie superficielle du derme, mais pas les tissus sous-cutanés.</p> <p><u>Morphologie</u> : Zones surélevées, érythémateuses de l'œdème (papules œdémateuses), parfois caractérisées par une pâleur centrale. Blanchissent souvent sous la pression.</p> <p><u>Autres précisions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Souvent prurigineuse</li> <li>- Peut ou non être accompagnée d'un angioœdème, peut évoluer à une anaphylaxie.</li> </ul>

Pour plus de renseignements, veuillez lire les lignes directrices sur la **Prise en charge de l'allergie aux pénicillines et aux bêta-lactamines** préparées par le Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions régionales de la santé du Nouveau-Brunswick.

## Références:

1. Demoly P, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999, 54, 999-1003
2. Salkind AR, et al. Is This Patient Allergic to Penicillin? An Evidence-Based Analysis of the Likelihood of Penicillin Allergy. *JAMA*, 2001; 285;19: 2498-2505
3. Prise en charge de l'allergie aux pénicillines et aux bêta-lactamines. Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions régionales de la santé du Nouveau-Brunswick. 2016
4. Legace-Wiens P. and Rubinstein E.. Adverse reactions to B-Lactam antimicrobials. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012(11):381-99.
5. Blondel-Hill and Fryters. B-Lactam Allergy. *Bugs and Drugs: An antimicrobial/infectious disease reference.* 2012:87-90.
6. Teirico, Terry et al. Beta-lactam allergy and cross-reactivity. *Journal of Pharmacy Practice.* 2014(27): 330-41.
7. Pichichero, Michael E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendations for prescribing cephalosporin antibiotics in penicillin allergic patients. *Pediatrics.* 2005(115):1048-55.
8. Solensky R., Earl, H.S., Gruchalla R.S. Clinical Approach to Penicillin-Allergic Patients: A Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000. Mar; 84(3):329-333
9. Lee, C.L., Zembower, T.R., Fotis M.A., Postelnick, M.J.; Greenberger, P.A., *et al.* The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:2819-2822
10. Macy E. and Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-796
11. Solensky R. Allergy to  $\beta$ -lactam Antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(6):1442-1442.e5
12. Stokes S and Tankersle M. HIV: Practical implications for the practicing allergist-immunologist. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107; 1-8
13. Aota N and Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmunity Reviews.* 2009; 8: 488-494
14. Tohyama M and Hashimoto K. New Aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Journal of dermatology.* 2011; 38: 222-228
15. UpToDate: An approach to the patient with drug allergy. Last updated 04-2015. Accessed online 10/2015
16. UpToDate: Penicillin allergy: Immediate reactions. Last updated 31-05-2015. Accessed online 10/2015
17. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to "de-labeling". *Curr Opin Infect Dis.* 2013; Dec; 26(6)
18. Goldsmith LA, et al.. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. 2012
19. Litt JZ. *Litt's D.E.R.M. Drug Eruptions & Reactions Manual.* 18th edition. 2012.
20. UpToDate: Exanthematous (morbilliform) drug reactions. Last updated: 14/05/2014. Accessed online 10/2015
21. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:693.e1.
22. Hardy R. Infections Due to Mycoplasmas. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. 2015