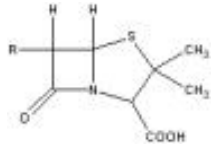
Dr Nicolas RAEVENS, UCL
18 Juin 2005

L'Allergie aux Pénicillines



Quand l'inconnue génère l'angoisse…

Travail de Fin d'Etude en vue de l'obtention du DES en Médecine Générale

Promoteur : Dr Alain-François Bleeckx

ABSTRACT

Six à 12% des patients se disent allergiques aux pénicillines. Seuls environ 10% de ceux-ci le sont réellement. Les conséquences de cette surévaluation sont multiples tant pour l'individu que pour la communauté (surenchère médicamenteuse pour ces patients, développement de bactéries résistantes, surcoût, etc.).
Ce travail partant de 5 cas cliniques a pour but de clarifier les notions d'allergie à la pénicilline (en différenciant entre autres les réactions Ig E médiées des réactions non-Ig E médiées), de fournir des données épidémiologiques, et surtout d'affûter les moyens diagnostics dont nous disposons. Il est proposé en fin de travail un arbre décisionnel original utilisable par le médecin généraliste confronté à un patient qui se dit allergique à la pénicilline. Les cas cliniques seront résolus sur base de cet arbre décisionnel.
On insistera sur l'historique détaillé de la réaction : anaphylaxie, revue en détail des manifestations cutanées (urticaire, rash morbilliforme, etc.), délai d'apparition et disparition des éruptions, intervalle depuis la réaction précédente (plus on est distant de la réaction, moins de danger d'anaphylaxie il y aurait), etc.
Les examens complémentaires sont aussi primordiaux; on notera la grande valeur des tests cutanés puisque, négatifs, ils permettent une prescription sans danger de l'antibiotique (près de 99% des allergiques sont décelés par eux) : de plus, ils sont sûrs (moins de 4% de réactions modérées chez les vrais allergiques), applicables au moindre doute et peu onéreux. Ils sont malheureusement largement sous-prescrits et on en expliquera les raisons.

Mots-clefs : pénicillines, allergie médicamenteuse, tests cutanés, physiopathologie de l'allergie, choc anaphylactique, médecine générale.

METHODOLOGIE

L'idée du travail est venue de l'impression d'un flou artistique entourant la problématique de la prise en charge d'un patient se disant allergique à la pénicilline, dans le contexte de nos consultations de médecine générale. Il n'y a avait pas d'article de médecine générale récent traitant de cette problématique : ce fut une raison supplémentaire pour concrétiser ce projet.

Sur base de ces constats et en partant de cas cliniques rencontrés et/ou imaginés, nous avons dressé une liste d'items à clarifier pour résoudre ces problèmes : la place des pénicillines en médecine générale, la physiopathologie des allergies médicamenteuses, leur fréquence réelle, la manière de poser un diagnostic précis (par l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires) et enfin la prise en charge d'un patient effectivement allergique.

Les moyens utilisés pour répondre à ces questions furent :
- l'emploi de livres de référence et du site de mise à jour médicale *Uptodate*®.
- l'utilisation des moteurs de recherche de *MD Consult, Pubmed, Medline* et *Ovid Medline* et la lecture attentive des articles récents ainsi obtenus.
- des entretiens avec des pneumo-allergologues qui ont permis de confronter ces données théoriques à la réalité du terrain.

Le travail *brut* a ainsi été réalisé et une lecture critique attentive avec mon promoteur a permis de cibler les points à préciser pour proposer cette version *définitive*.

Enfin, devant l'ensemble des données récoltées et pour synthétiser celles-ci, les conclusions ont été réalisées. Un arbre décisionnel y a été établi afin de ponctuer le travail.

PLAN DU TRAVAIL

ABSTRACT et METHODOLOGIE *(page 2)*

1. INTRODUCTION et MISES EN SITUATION *(page 4)*

- Les pénicillines : indispensables !
- Un chiffre qui pose question
- Un diagnostic parfois posé *à la légère*
- Discerner les vraies allergies : qu'a-t-on à y gagner ?
- Mises en situation : cas cliniques

2. PHYSIOPATHOLOGIE *(page 10)*

- Critères d'allergies
- Les différents types de réactions allergiques
- Les réactions croisées
- Evolution avec le temps

3. EPIDEMIOLOGIE *(page 16)*

- Facteurs de risque
- Données chiffrées
- Dans l'agro-alimentaire

4. SYMPTÔMES *(page 18)*

- Manifestations cliniques

5. DIAGNOSTIC *(page 21)*

- L'histoire clinique
- Les prick tests (et autres Tests cutanés)
- Autres tests

6. TRAITEMENT *(page 30)*

- Choc anaphylactique
- Désensibilisation

7. CONCLUSIONS *(page 32)*

- A retenir
- Arbre décisionnel pour la médecine générale
- Résolution des cas cliniques
- Perspectives

8. BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES *(page 39)*

REMERCIEMENTS *(page 42)*

1. INTRODUCTION

« Ah non docteur, vous savez bien que je suis allergique à la pénicilline ! ». Le cas est classique. Combien de fois n'entendons-nous pas cette phrase qui, au-delà du fait scientifique pour le moins approximatif (nous le verrons), nous replace devant notre responsabilité de médecin ? Alors qu'une pénicilline aurait suffi, le patient nous agite le drapeau du danger des allergies… Qui peut affirmer n'avoir jamais cédé aux sirènes des antibiotiques alternatifs plus onéreux, par facilité, par ignorance ou complaisance ?
De plus, à force de crier « au loup » et de parler d'allergie sans réel fondement, on risque de perdre de vue les *vrais critères* d'allergie et le danger de celle-ci.

Les pénicillines: indispensables !

La molécule de pénicilline (représentée à gauche dans le schéma ci-dessous[1]) comporte un noyau β-lactame dont l'intégrité est essentielle à l'activité antibactérienne. Ce noyau est complété par un cycle thiazolidine. Sur cet axe principal vient se connecter une partie variable notée « R1 » sur le schéma (à l'extrémité de la molécule), spécifique à chacun des antibiotiques de la famille.

[1] Schéma issu de : Michael Neal, *Pharmacologie Médicale (traduction de la 4ème édition anglaise*). Editions De Boeck Université, Bruxelles 2003.

Sans entrer dans le détail, on peut donc résumer l'action des pénicillines en une inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries.

Ce noyau β-lactame présent dans les pénicillines est également retrouvé dans les céphalosporines (à droite dans le schéma) et les carbapénèmes, ce qui explique le cross-link (certes relatif, nous le verrons plus loin) décrit entre ces 3 familles d'antibiotiques. En tous les cas, il n'est certainement pas vrai que les patients allergiques aux pénicillines sont obligatoirement allergiques aux autres classes d'antibiotiques à noyau β-lactame !

Quand on parle de *pénicillines*, on inclut donc 4 familles:

1) La benzylpénicilline et la phénoxyméthylpénicilline
2) Les oxacillines (= *résistantes aux pénicillinases*)
3) L'amoxicilline (+/- acide clavulanique) et l'ampicilline (= *à large spectre*)
4) La pipéracilline, l'azlocilline et la ticarcilline (= *anti-pseudomonas*)

En médecine générale lorsque des antibiotiques s'avèrent réellement nécessaires, une pénicilline (et les autres antibiotiques à noyau β-lactames dans une moindre mesure) suffit bien souvent[2]. Ainsi dans les affections suivantes, lorsque les critères d'antibiothérapie sont rencontrés, une pénicilline est <u>le premier choix</u>[3] en ambulatoire dans les:

<u>Infections des voies respiratoires :</u> - angine (streptocoques) - otite moyenne aigue - sinusite aigue (et chronique) - bronchites (surinfectées) - exacerbation d'une BPCO - pneumonie communautaire	<u>Infections Cutanées :</u> - impétigo étendu (oxacillines) - érysipèle - cellulite (oxacillines) - furoncle et panaris (oxacillines) - morsures - mastite (oxacillines) - borréliose (// doxycyline)
<u>Infections uro-génitales :</u> - cystite et pyélonéphrite de la femme enceinte ou de l'enfant - salpingite/endométrite	<u>Divers :</u> - abcès dentaire (en plus du drainage) - prévention endocardite Osler

[2] Wright AJ, The Penicillins. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 290-307.
[3] Jonckheer T, Lepage P, Peetermans W, Valcke Y, Vandermoten G, Van Laethem Y. *L'antibioguide 2004-2005,* 10ème édition.

De plus, malgré une longue énumération de phénomènes d'hypersensibilité (voir plus loin) inhérents à toute substance chimique, les ß-lactamines sont parmi les antibiotiques les plus sûrs *au point que chaque fois q'une ß-lactamine convient pour un traitement, c'est cet antibiotique qu'il faut préférer à tout autre* [4] !

Un chiffre qui pose question …

Dans un passé basé plus sur des suppositions et des petites études que sur des faits, on estimait que 60% des patients ayant eu une réaction à un antibiotique en aurait une autre s'ils reprenaient le même antibiotique[5] [6].

Des chercheurs[7] ont passé en revue plus de 3.4 millions de dossiers médicaux électroniques anglais (de 1987 à 2001). Ils essayaient de quantifier la fréquence réelle de l'allergie aux pénicillines et de mieux cerner le risque d'une re-prescription de pénicilline chez des patients supposés allergiques.
On releva clairement 6.000 patients qui avaient eu une réaction « allergique » par exemple sous forme d'un rash ou de wheezing et plus de la moitié (3.014 patients) reçut, probablement « par erreur », une seconde prescription de pénicilline. Seuls 57 patients, soit 1,9% (57/3014), eurent une récurrence des symptômes…
Bien que peu *scientifique* (l'article étant fondé rétrospectivement sur des dossiers passés), l'article a le mérite d'attirer notre attention sur la surestimation de la prévalence réelle de l'allergie aux pénicillines.
D'autant que ces chiffres rejoignent de nombreuses études récentes dont le sérieux ne peut être remis en cause[8].

Un diagnostic parfois posé *à la légère*

L'emploi adéquat d'antibiotiques de la famille de la pénicilline est souvent entravé par l'histoire supposée (et souvent non fondée) d'hypersensibilité à la pénicilline rapportée par le patient. Pour des raisons mystérieuses, peut-être par peur de l'anaphylaxie à la pénicilline, beaucoup de médecins la *sur-diagnostiquent* chez les patients qui n'ont pas eu de réelle réaction allergique. Les praticiens posent parfois le diagnostic d'allergie sans vraiment faire détailler l'éruption ou l'effet secondaire[9] [10].

---

[4] Prof F.Zech. *Les médicaments des infections. Notes de cours*. Centre d'impression bénévole St Luc, 1999-2000.
[5] Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *Journal of Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 238-244.
[6] Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *Journal of Allergy* 1969; 43: 231-244.
[7] Apter AJ et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *Journal of Allergy clin Immunol*, April 2004; vol 113 (4): 764-770.
[8] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin*?, JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.
[9] Macy E, Burchette J. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow up. *Allergy* 2002; 57: 1151-1158.

Certains patients, lorsqu'on le leur demande, précisent que c'est même un *parent* qui a fait le diagnostic pour eux…
Souvent les patients attribuent même la dénomination « allergie » à des effets secondaires tels que des diarrhées ou des épigastralgies (effets secondaires certes, mais pas « allergiques »), voire des mycoses vaginales… Ceux-ci résultant tout simplement d'une perturbation de la flore !
Et que dire des éruptions et autres réactions dues à la maladie elle-même et que l'on interprète faussement comme allergiques (voir plus loin).

En fait 80 à 90% de patients qui rapportent une histoire d'allergie à la pénicilline (ou autres β-lactames) n'y sont pas allergiques lorsque testés par cutiréaction[11] [12] !

Discerner les vraies allergies : qu'a-t-on à y gagner ?

Le but de ce TFE sera de clarifier nos connaissances afin de balayer ces idées préconçues pour offrir au praticien des outils utiles pour désamorcer ces *fausses alertes.* Avec des conséquences non négligeables :

→ Eviter la surenchère médicamenteuse qui soumet le patient à des antibiotiques aux spectres de plus en plus larges avec des effets secondaires notables (dont les allergies !) : considérant l'excellent profil de sécurité des pénicillines (voir plus loin) en comparaison avec d'autres antibiotiques, les taux de morbidité et de mortalité liés indirectement à l'élimination irréfléchie de la pénicilline de la première ligne sont sans doute sous-estimés !

→ Ecarter le danger d'augmenter à moyen terme les résistances bactériennes. Les problèmes de résistance les plus fréquents surviennent avec les staphylocoques dorés (oxa-R ou MRSA) et les pneumocoques (11% de souches moyennement sensibles et 3% de souches résistantes en 1999 en Belgique, 17% en 2002[13] ; presque 50% en Espagne à la même époque)[14]. Mais aussi, à moindre échelle pour l'instant, les hémophilus influenza (1%), les entérocoques et les Neisseria (gonorrhoeae et meningitidis).
L'emploi de pénicilline plutôt que la vancomycine (par exemple) diminuerait très probablement l'incidence des affections causées par des souches bactériennes résistant à la vancomycine.

---

[10] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin?, *JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.
[11] Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988; 18: 515-540.
[12] De Shazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA*. 1997; 278: 1895-1906.
[13] Jonckheer T, Lepage P, Peetermans W, Valcke Y, Vandermoten G, Van Laethem Y. *L'antibioguide 2004-2005,* 10ème édition.
[14] Prof F.Zech. *Les médicaments des infections. Notes de cours*. Centre d'impression bénévole St Luc, 1999-2000.

→ Réduire le coût des antibiotiques de manière conséquente[15] [16] : ainsi il est démontré qu'il y a des différences significatives dans les coûts selon qu'un patient ait été étiqueté (souvent à tord, nous le verrons plus loin) d'*allergique* ou pas [17] [18].

Enfin, le fait de *se savoir non allergique* aux pénicillines permettrait, et ce pour tout le futur du patient, de ne plus se poser la question et d'utiliser ces antibiotiques dont nous venons de rappeler l'importance capitale.

Malgré tout, la tâche ne fut pas aisée car, nous le verrons, de nombreuses données se contredisent et parfois les informations n'ont pas été traitées selon les mêmes méthodes. Pas étonnant dès lors qu'il soit ardu d'affirmer d'emblée des vérités absolues dans un domaine où les variantes interindividuelles sont, par définition, infinies: l'immuno-allergologie…

[15] Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge : effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J. Allergy Clin Immunol*. 1998 : ; 102 : 281-285.

[16] Harris AD, Sauberman L, Kabbash L, Greineder DK, Samore MH. Penicillin skin testing: a way to optimize antibiotic utilization. *American Journal of. Medecine*. 1999; 107: 166-168.

[17] Sade K et al. The Economic burden of penicillin allergy. *Clinical and experimental allergy*, 33: 501-506.

[18] Philips E, Louie M, Knowles SR, Simor AE, Oh Pi. Cost-efectiveness analysis of six strategies for cardiovascular surgery prophylaxis in patients labeled penicillin allergic. *American Journal Health Syst Pharm.* 2000 Feb 15; 57 (4): 339-345 : y sont décrits pour les USA les coûts respectifs d'un traitement : 81,7$, contre 52,5$ si ils ne sont pas désignés comme allergiques, soit une majoration des prix du traitement de 63%. Cela s'explique simplement par des antibiotiques plus coûteux et des cures d'antibiotiques plus longues.
Cette étude fit aussi le rapport des alternatives thérapeutiques lorsque le patient a été étiqueté comme allergique à la pénicilline: on y apprend que donner de la céfazoline à tous ces patients est l'alternative la moins coûteuse, mais associée au plus haut taux de réaction anaphylactique et allergiques graves, à l'inverse de la vancomycine.

MISES EN SITUATION

Pour se mettre en situation, voici quelques cas cliniques concrets qui nous démontrent l'étendue du problème et le besoin de clarifier certaines connaissances :

1) Un enfant de 11 ans présente une angine érythémateuse et pétéchiale, T° : 38.4, une adénopathie douloureuse, pas de toux… Score de Centor à 5/5. Une amoxicilline est prescrite, mais les parents vous rappellent que leur fils est « allergique à la pénicilline » : il aurait en fait eu un rash après 4 jours de traitement à la pénicilline, prescrit dans le cadre d'une infection ORL il y a 3 ans. Il eut un rash rouge vif limité aux extrémités et au tronc et qui s'était résolu quelques jours après l'arrêt de la pénicilline…

2) Une femme de 28 ans (enceinte de 17 semaines) présente une cystite aigue. Chez la femme enceinte, c'est l'amoxicilline (+ acide clavulanique) que nous voulons prescrire. Or, la patiente se dit *allergique à la pénicilline* ; nous voyons dans le dossier qu'elle en a pris à une occasion (Flemoxin®) depuis lors, sans savoir que c'était une pénicilline, et cela sans effet secondaire notoire. Que faire ?

3) Un patient cancéreux de 69 ans se disant *allergique à la pénicilline* (c'était *il y a longtemps* mais il ne se souvient pas de la réaction…) va débuter une chimiothérapie : vu le grand risque de neutropénie et le besoin probable d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, etc.) en cas de pic fébrile, on voudrait faire preuve de prévoyance. Quelle devrait être notre attitude ?

4) Un patient de 53 ans est atteint d'endocardite aigue à staphylocoque doré très sensible à l'oxacilline uniquement. Cette souche de staphylocoque doré est aussi sensible à la vancomycine mais de manière intermédiaire. Ce patient parle *d'allergie aux pénicillines* à 11 ans et se souvient avoir eu « la respiration qui siffle ».
Il n'a depuis lors pas pris une seule fois de pénicilline.

5) Un adolescent de 16 ans présente une sinusite maxillaire aigue depuis 6 jours avec température et douleurs « dentaires ». Au moment de prescrire votre traitement, il vous signale qu'il est *allergique à la pénicilline* : à 5 ans, lors d'un traitement à la pénicilline, il a développé des ulcères et des « cloches » dans la bouche et sur le gland. Que fait-on ?

→ *Des exemples de réponses appropriées se trouvent dans le Chapitre 7 : conclusions*

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Les pénicillines sont généralement bien tolérées, même à forte dose. Elles sont cependant la cause de réactions allergiques graves, voire mortelles. Celles-ci trouvent leur origine dans l'instabilité chimique relative des pénicillines. Leurs produits de dégradation (pénicilloyl-) se lient de façon covalente aux protéines plasmatiques et constituent ainsi des haptènes.

A) Critères d'allergie :

Pour dire d'une réaction qu'elle est *allergique*, **il faut satisfaire certains critères**[19] :

1) Elle peut se manifester lors de l'administration d'une petite dose du médicament ;
2) Elle se manifeste après plusieurs jours de traitement (7-10 jours)[20] , mais s'il y a eu un contact antérieur (comme c'est dans la pratique bien plus souvent le cas), elle peut être immédiate.
3) Elle ne survient que chez un petit nombre d'individus exposés ;
4) Elle n'a pas de lien avec les effets pharmacologiques connus du médicament, mais est similaire à des réactions reconnues comme allergique (exemples : urticaire, anaphylaxie) ;
5) Elle disparaît quelques jours ou quelques heures après l'arrêt du traitement (dans le cas de la maladie sérique, les symptômes peuvent cependant persister plusieurs semaines).

B) Les différents types de réactions allergiques.

Nous axerons bien entendu ce rappel sur ce qui concerne plus spécialement les allergies aux pénicillines. Signalons que la situation est parfois plus complexe encore que celle décrite : par exemple lorsque plusieurs mécanismes allergiques interviennent et s'associent à des réactions de type *toxique*.

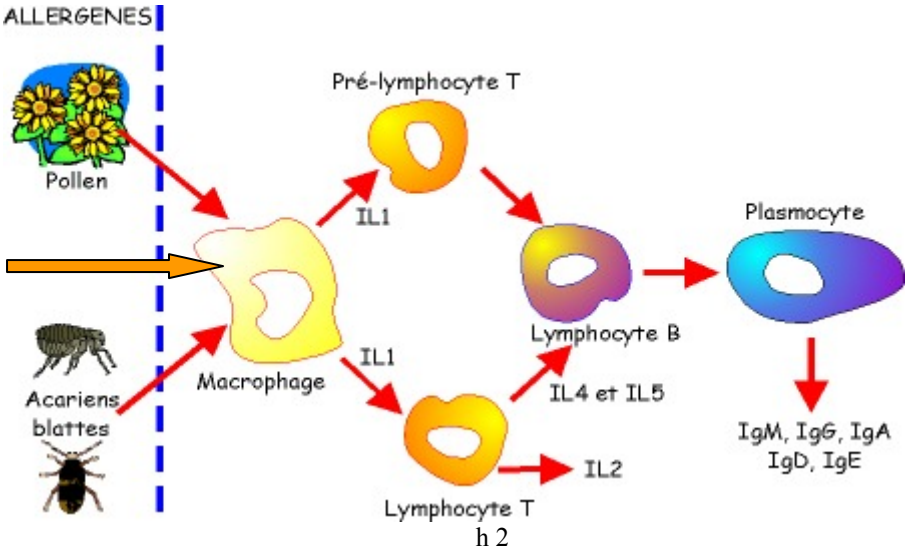
1) Réactions allergiques médiées par les IgE
Réaction immédiate (<1 heure)

Type 1 de Gell et Coombs :. C'est la forme la plus commune, et se déroule en deux phases[21] :

→ **Phase de sensibilisation** : présentation d'un allergène aux cellules T CD4 par des cellules spécialisées dans cette fonction (cellules dendritiques et cellules de

[19] *Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique* 5ème édition (2002), sous la direction de L. Weber, Les Presses de l'Université de Montréal, Doin éditeurs.
[20] Fatorusso V, Ritter O. *Vademecum clinique, 16ème édition* 2001. Editions Masson, Paris.
[21] *Notes de pneumologie, item 113 : « allergies médicamenteuses »* Prof. De Blaye, Faculté de Médecine ULP Strasbourg 2002.

Langerhans de la peau) : Le lymphocyte T CD4 se transforme en Th2 qui produit de l'IL4 et IL5. Cette interleukine 4 (IL4) contribue à différencier les lymphocytes B en plasmocytes et induit une production d'Ig E par ces plasmocytes.



→ Phase d'interaction entre le médicament ou ses métabolites réactifs (liés de manière covalente aux protéines du sérum) et les Ig E spécifiques présentes à la surface des mastocytes, des basophiles circulants ou des deux. Il y a alors **libération des médiateurs** (histamine, prostaglandines et leucotriènes). Il y aussi recrutement d'effecteurs secondaires comme les éosinophiles.

C'est ce mécanisme qui est responsable des réactions immédiates anaphylactiques : chocs anaphylactiques, urticaires, angio-oedèmes, bronchospasmes, hypotension.
L'anaphylaxie apparaît dans 0,004% à 0,015% des traitements à la pénicilline et sont le plus souvent observées chez les adultes de 20 à 49 ans[22].

Plus sporadiquement, certaines réactions médiées par les Ig E peuvent apparaître de 1 à 72 heures après l'administration: on les appelle *réactions accélérées*. Elles se manifestent également par de l'urticaire, de l'angio-œdème, œdème laryngé et bronchospasme, mais extrêmement rarement de réactions vitales comme le choc anaphylactique.

2) Réactions NON-médiées par les Ig E
Réaction retardée (le plus souvent > 72 heures)

Type 2 et 3 de Gell et Coombs : Ces réactions plus rares font intervenir le complément et sont responsables notamment des cytopénies, des maladies sériques

[22] Idsøe O, Guthe T, Wilcox RR, De Weck A. Nature and extend of penicillin side-reaction, with particular reference to fatalities from anaphylactic schock. *Bull World Health Organ*. 1968; 38: 159-188.

(typiquement avec le Cefaclor), de glomérulonéphrites, des blessures tissulaires, de fièvres prolongées, des vascularites et de certaines urticaires.

Type 4 de Gell et Coombs : Les médicaments ou leurs métabolites peuvent également activer directement la prolifération lymphocytaire T, responsable des réactions immunologiques allergiques retardées : éruptions maculo-papuleuses, eczémas de contact, photosensibilisation.

Comme les Ig E ne sont pas en cause dans ces types d'allergie, les tests cutanés n'ont pas d'utilité dans ces réactions type 2, 3 et 4 de Gell et Coombs.

3) Réactions idiopathiques Généralement >72heures

Certaines réactions ne sont pas inclues dans la classification de Gell et Coombs et ont été appelées *idiopathiques*. Le mécanisme immunologique exact sous-tendant ces réponses n'est pas connu, bien que beaucoup d'hypothèses ont été proposées. On les classe parfois même dans les *réactions de type 4.*
Elles sont en tous les cas très communes puisque survenant chez 1 à 4% de tous les patients recevant de la pénicilline [23] [24]. Certaines études parlent même d'une fréquence de 5,2 à 9,5% de rash suite à un traitement à base d'ampicilline !
La réaction idiopathique la plus fréquente aux dérivés de la pénicilline sont les rash maculo-papulaires ou morbilliformes : ces éruptions sont habituellement symétriques, souvent faites de macules et papules érythémateuses confluant qui épargnent généralement les paumes et les plantes de pied. Elles apparaissent sur les extrémités ou le torse chez les patients ambulatoires ou aux zones de pression des patients alités.

Mais le cas le plus classique reste celui de la mononucléose infectieuse (Ebstein-Barr Virus) : une éruption très fréquente est celle qui apparaît lorsqu'on prescrit un antibiotique de la famille de l'ampicilline-amoxicilline. Apparaît souvent alors une éruption prurigineuse sur une grande surface du corps, très intense, d'allure rougeoleuse (grandes taches rouge sombre, légèrement en relief, à contours géographiques). On parle, de manière imagée, de *patient-homard* [25]. La raison en reste encore inconnue.
Chez les patients infectés par le Cytomégalovirus, voire par des leucémies lymphoïdes (chroniques ou aigues), on retrouve aussi une incidence haute de rash associé aux amino-pénicillines[26].

[23] Shapiro S, Slone D, Siskind V, Lewis G, Hershel J. Drug Rash with Ampicillin and other penicillin. *The Lancet* 1969; 2 : 969-972.
[24] Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs : a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976; 235: 918-923.
[25] Prof F.Zech. *Pathologie Infectieuse : notes de cours ; 1999-2000*. Centre d'Impression Bénévole, St Luc, Bruxelles.
[26] Weis ME, Adkinson MF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988; 18: 515- 540.

Le tableau ci-dessous résume ces principales réactions[27] :

Classification	Temps apparition	Médiateurs	Signes cliniques	Utilité tests cutanés	Comment.
Immédiate = Type 1	<1 heure *	Ig E	Anaphylaxie **et/ou** hypotension, œdème larynx, bronchospasme, angio-œdème, urticaire	oui	Beaucoup plus si parentéral
Type 2 (retardée)	>72h	Ig G, complément	Anémie hémolytique, néphrite interstitielle	non	Ig E non impliqués
Type 3 (retardée)	>72h	Ig G, Ig M immun complexes	Maladie de sérique, blessure tissulaire	non	Fièvre médicament., Immuns complexes vers tissus
Type 4 (retardée)	>72h	Médiée par les cellules	Dermatite de contact	non	Par sensibilisation des Lymphos T
Idiopathique	Souvent > 72h		Rash maculo-papulaire ou morbilliforme	Non	1 à 4 % des patients recevant pénicilline

Ou, de manière plus synthétique :

Réactions immédiates	- **dans les minutes qui suivent l'administration** - de type anaphylactique, sont liées à la production d'Ig E - manifestations : érythème, urticaire, rhinite, bronchospasme, hypotension, choc
Réactions accélérées	- **dans les heures qui suivent l'administration (1-72h)** - dues à la production d'Ig G et d'Ig E (circulation de complexes immuns et activation du complément) - produisent des effets du même type que les réactions précoces, mais ne conduisent pas au choc - peuvent se manifester par un œdème laryngé
Réactions tardives	- **plus de 72h** après l'administration - dues à la production d'Ig M et Ig G - manifestations : le plus souvent une éruption cutanée morbilliforme ; rarement néphrite interstitielle.

[27] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? *JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.

* Possibilité aussi de "réactions accélérées": apparaissant de 1à 72h, mais IgE médiées (voir plus loin).

C) Les allergies croisées :

- **Céphalosporines** : elles ont, comme les pénicillines, un noyau β-lactame ce qui explique un certain degré de *cross-link* ; mais allergie à la pénicilline ne signifie pas directement allergie aux céphalosporines.
  Les données sont assez contradictoires lorsqu'on analyse le risques réels d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines, cependant certaines informations semblent admises[28]: l'incidence des réactions aux céphalosporines est plus grande chez les personnes avec une histoire d'allergie à la pénicilline que chez les autres (14,6% vs 1,9%). Les chiffres des études plus récentes semblent beaucoup plus rassurants : 3,2% de réaction aux céphalosporines chez les patients avec une histoire d'allergie aux pénicillines et des tests cutanés positifs pour celles-ci [29].
  C'est d'avantage avec les céphalosporines de première génération que ces réactions croisées ont lieu, beaucoup moins avec celles de 2ème et encore moins avec les céphalosporines de 3ème génération.
  On sait aussi que les patients qui ont des tests cutanés (voir plus loin) positifs pour la pénicilline ont quatre fois plus de risque d'être allergique aux céphalosporines en comparaison avec les patients qui ont un test cutané négatif, qui ont quant à eux un taux identique au reste de la population (moins de 1% de réactions légères endéans les 24h).

- **Les carbapénèmes** (Meronem® et Tienam®), de par leur noyau β-lactame, ont également des allergies croisées par *cross-link* avec les pénicillines et seront donc évités dans la mesure du possible chez les patients allergiques démontrés.

- Les **sulfamidés** (en ce compris les diurétiques en contenant et les celecoxib) sont aussi à risque modéré de causer des réactions allergiques croisées avec les pénicillines[30]. Les études n'étant pas encore assez nombreuses à traiter de ce sujet, cela reste à étayer.

- Les **oxicams.**

D) Evolution avec le temps :

Il semble que l'hypersensibilité à la pénicilline décline bien au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la réaction initiale[31].

[28] Arveen K.Thethi, RG Van Dellen. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004; 24: 445-461.
[29] Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillinskin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. J Allergy Clin Immunol 2003 111(5): 1111-5.
[30] *NEJM*, 23th Oct 2003 & Woodhead M, Penicillin and sulfonamide allergy link. *The Australian Doctor*, 7th Nov 2003, P 13.
[31] Spickket G, Why is penicillin allergy so prevalent ?, *Pulse.* 2003 Sept 15; vol 63, Nr 37.

Selon une étude[32] récente, les adultes avec une histoire d'allergie vraie à la pénicilline ne semblent pas à risque augmenté de re-développer une réaction allergique vraie après quelques traitements à base de pénicillines.
Ainsi, 46 patients se virent administrer 3 séries de traitements (10 jours) à base de pénicilline per os. Ces patients avaient un antécédent anamnestique de réaction allergique (à la pénicilline) très probablement médiée par des Ig E (25 urticaires ou angio-oedèmes, 9 anaphylaxies et 19 rash prurigineux généralisés), mais avaient des tests cutanés négatifs (voir plus loin). Le laps de temps moyen écoulé depuis la réaction allergique était de 25 ans (pour 89% des patients, le laps de temps était de plus de 11 ans).
Tous les patients (46/46) tolérèrent parfaitement les trois séries d'antibiotique per os (10 jours de 3 x 250mg de Penicilline V), mais de surcroît, aucun ne vira ses tests cutanés vers le positif (taux de re-sensibilisation : 0,0%).
Cela confirme ce que nous verrons plus tard, à savoir la valeur des tests cutanés. Cela laisse aussi suggérer qu'un test cutané négatif est prédictible d'une bonne tolérance aux pénicillines bien au-delà du moment du test.

On peut relever des limites à cette étude :
→ Par voie parentérale qui est un mode d'administration bien plus « allergisant » (pour les pénicillines comme pour les autres médicaments), il semblerait qu'on trouve un léger taux de *resensibilisation* (5 à 16% des patients selon les études)[33] [34].
→ Les articles parus à propos de cette probable *resensibilisation* ne sont pas encore assez nombreux ; ainsi un des pneumo-allergologues consultés nuance cet article et préconise la prudence : *même lorsqu'on se trouve à des dizaines d'années de la réaction allergique probablement Ig E médiée, même si les tests cutanés sont négatifs, on réalise un test de provocation en hôpital de jour, voire une autre série de tests cutanés 4 à 6 semaines plus tard*[*].
Précautions excessives ou expérience personnelle de certains pneumo-allergologues ? En tous les cas, aucun article n'est catégorique sur la question de l'évolution du statut allergique d'un patient au cours du temps.

[32] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Medecine*. 2002 Apr 8; 162 (7): 822-6.
[33] Parker et al. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J allergy Clin Immunol.* 1991; 88: 213-217.
[34] Lopez-Serrano et al. *Booster* responses in the study of reactions to β-lactam antibiotics. *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 1996; 6:30-35.
[*] Entretien avec le Dr Carine Sohy, Cliniques Univeristaires UCL, Mont-Godinne.

3. EPIDEMIOLOGIE

La prévalence des personnes *se disant allergiques* s'élève de **6,2%** à 12,7% selon les études [35] [36] [37]. Et, de ce pourcentage, seuls 10 à 20% des patients seraient réellement allergiques !

Sur l'ensemble des patients encodés dans le logiciel de notre cabinet, 1,65% ont été répertoriés comme « allergiques aux pénicillines ».

Parmi les patients qui reçoivent de la pénicilline, une réaction anaphylactique surviendra dans 5 cas pour 10.000 et le risque de mort due à cette anaphylaxie est de l'ordre de 1 à **2/100.000**[38].

Facteurs de risque des allergies médicamenteuses [39]:

La fréquence des réactions sera d'autant plus élevée que :

- → Le médicament aura un poids moléculaire supérieur à 1000 Daltons
- → L'administration du médicament est intermittente et répétée
- → L'administration se fait par voie parentérale.
- → Les femmes sont plus atteintes que les hommes (65-70% pour 30-35%)

A noter :
- les enfants sont moins souvent atteints que les adultes.
- l'atopie ne constitue pas un facteur de risque. Cependant, les personnes atopiques peuvent avoir une plus haute fréquence de réactions *sévères.*

En moyenne, 2.3% des administrations de médicaments provoquent des réactions allergiques ou « idiopathiques ». Selon les médicaments, l'incidence varie :

- 5,1% pour l'amoxicilline - 3,4% pour le cotrimoxazole - 3,3% pour l'ampicilline - 2,2% pour les produits sanguins	- 2,1% pour les céphalosporines - 2% pour l'érythromycine - 1,8% pour la pénicilline G - 0,4% pour la gentamycine.

[35] Sade K et al. The Economic burden of penicillin allergy. *Clinical and experimental allergy*, 33: 501-506.
[36] Dans les différentes études disponibles, la fréquence de tous les effets secondaires aux pénicillines dans la population générale s'étend de 0,7 à 10%. Cet écart peu précis s'explique par le large éventail de variables concernant l'histoire de l'exposition, la voie d'administration, la durée du traitement, la nature de la réaction initiale, le laps de temps entre la réaction et le test cutané ou la réexposition à l'allergène.
[37] Arveen K.Thethi, RG Van Dellen. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004; 24: 445-461.
[38] Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VVS, King S, Anis AH, Dodek PM. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2001; vol 32: 1685-1690.
[39] *Notes de pneumologie, item 113 : « allergies médicamenteuses »* Prof. De Blaye, Faculté de Médecine ULP Strasbourg 2002.

Dans l'agro-alimentaire :

Le choc anaphylactique et les autres réactions allergiques Ig E médiées ne surviennent théoriquement que chez une personne au préalable *sensibilisée* à l'allergène. Or on ne retrouve pas toujours une histoire d'exposition antérieure à l'allergène incriminé (dans le cas qui nous intéresse : les pénicillines).

On pose dès lors plusieurs hypothèses : soit le patient a reçu auparavant l'antibiotique mais ne s'en souvient plus (lors de son allaitement, lors de la petite enfance…), soit il a rencontré l'allergène dans son environnement et plus particulièrement dans l'alimentation. La source principale de pénicilline y serait les produits issus de l'élevage bovin (laitages et viandes) et à moindre échelle des porcins et ovins.

Selon le rapport 2003 de l'AFSCA[40] :

Espèces	**Echantillons prélevés**	**Echantillons non conformes**	**Substances identifiées**
Bovins	600	6	4 : benzyl-pénicilline (dont 1 + enrofloxacine) 2 : oxytétracycline (dont 1 + tétracycline)
Porcs	1997	3	2 : sulfonamides 1 : doxycycline
Lait	1689	2	1 : benzylpénicilline 1 : amoxicilline

En ce qui concerne le lait plus particulièrement[41], bien que la législation belge impose des analyses à chaque collecte avec des pénalisations non négligeables (12FB/l sur les litres du jour, interdiction de livraison pour les producteurs 4x pénalisés sur un an, etc.), on détecte malgré tout des antibiotiques, par exemple lors des tests par le Comité du Lait de Battice:

Pourcentage de tests positifs

2001	2002	2003
0,16%	0,10%	0,09%

Ces antibiotiques sont des β-lactames dans **94,5%** des cas.

Les causes de leur présence dans le lait sont:
- le non-respect des doses et des voies d'administration,
- le non-enregistrement des dates, non-respect des délais, non-réalisation de tests
- des erreurs de traite (à l'identification des animaux)
- passage et résidu de lait « contaminé » dans le lactoduct etc.

[40] Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire, *Rapport du programme 2003 : recherche d'antibiotiques* .
[41] E. Piraux directeur du Comité du Lait de Battice, *La recherche des inhibiteurs dans le lait,* rapport *de* conférence, Ciney 23/08/2004.

4. SYMPTÔMES

A. Phénomènes cutanés

Manifestations de loin les plus fréquentes.

Les mieux connues sont :

→ **L'éruption urticarienne** : réaction cutanée inflammatoire caractérisée par des lésions papulo-oedémateuses, érythémateuses, irrégulières, prurigineuses, habituellement décolorées au centre : papules ortiées.

→ **L'érythème polymorphe (Syndrome de Stevens-Johnson) :** lésions érythémateuses polymorphes graves avec lésions maculo-vésiculeuses, atteinte simultanée des muqueuses, en particulier kérato-conjonctives et génitales. Insuffisance rénale et atteinte pulmonaire associées.

→ **La nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) :** nécrose épidermique avec décollement cutané, débutant après 10-15 jours ; plaques brunes ou rouges puis bulles et perte de liquide.

→ **La maladie sérique :** éruptions érythémateuses, fièvre, arthralgies, lymphadénopathies.

→ **Les autres types d'éruptions** : érythémateuse, maculo-papuleuses, morbilliforme (ou scarlatiniforme), etc.

B. Manifestations généralisées (ou systémiques)

- **1)** Bien que rare, l'**anaphylaxie** est la forme d'allergie médicamenteuse la plus redoutable. Elle participe à cette méfiance dans la prescription de pénicillines chez le patient *tout-venant* qui se dit allergique !

Ce risque est caractéristique des réactions de type I (type immédiat, y compris urticariennes). Débutant en moins d'une heure, il demeure présent, quoiqu'à un degré moindre, pour les réactions de type *accéléré*, débutant entre 1 et 72 heures [42].
Parmi les patients qui reçoivent de la pénicilline, une réaction anaphylactique surviendra dans 5 cas pour 10.000 et le risque de mort due à cette anaphylaxie est de l'ordre de 1 à **2/100.000** [43].

Les anaphylaxies médicamenteuses en général surviennent, par ordre décroissant, avec **les substances suivantes** :

[42] Issu du site internet: http://www.esculape.com®
[43] Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VVS, King S, Anis AH, Dodek PM. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2001; vol 32: 1685-1690.

- les curares
- les ß-lactamines : un tiers des consultants pour allergie médicamenteuse
- les AINS et l'aspirine.
- autres : sulfamides, anesthésiques locaux, paracétamol, macrolides, vaccins, quinolones.

Symptômes :

→ Oedème des tissus mous (visible au niveau des paupières, des lèvres, etc.), urticaire, érythème, prurit
→ Bronchospasme (dyspnée, polypnée, tirage, sibilances, réduction du murmure vésiculaire)
→ Obstruction des voies respiratoires supérieures résultant d'un œdème de la langue, de l'épiglotte ou de la région sous-glottique (dyspnée, tirage, stridor, aphonie)
→ Etat de choc : tachycardie, hypotension, impression de mort imminente, teint pâle ou grisâtre, froideur des extrémités, soif, altération de l'état de conscience, pouls filant et allongement du temps de remplissage capillaire (> 3secondes).

- **2)** La **fièvre médicamenteuse**.
- **3)** La **maladie sérique** : éruption cutanée urticarienne (ou parfois purpurique), fièvre, adénopathies généralisées (+lymphadénopathies) et arthralgies. Surtout typique avec une céphalosporine : le Cefaclor (Ceclor®).
- **4)** Un syndrome pseudo lupique.

C. Manifestations neurologiques

Des concentrations élevées (en cas d'insuffisance rénale ou en administration intrathécale p.ex.) peuvent provoquer une encéphalopathie qui peut être fatale.

Les manifestations suivantes sont données à titre indicatif car elles sont rares avec les pénicillines :

D. Manifestations hématologiques

Neutropénie, thrombopénie et anémie hémolytique,…
Pas vraiment typique avec les pénicillines.

E. Manifestations digestives

Atteinte hépatique possible avec érythromycine, etc.
Rares avec les pénicillines sauf si l'amoxicilline est associée à l'acide clavulanique.

F. Manifestations respiratoires

Pneumonie à éosinophiles avec la nitrofurantoïne par exemple.

G. Manifestations rénales

Néphrite interstitielle (avec méthicilline et céphalosporines)

5. DIAGNOSTIC

A. L'histoire clinique

Elle est essentielle. C'est elle qui va nous permettre de distinguer trois catégories de patients parmi ceux qui se disent allergiques aux pénicillines :

- Pour quel patient la prescription est-elle sans danger ?
- Pour quel patient faudrait-il faire des tests cutanés ?
- Dans quel cas faut-il proscrire toute pénicilline ?

Selon Salking et al[44], *prendre une histoire détaillée de la réaction allergique peut permettre au clinicien d'exclure une allergie vraie à la pénicilline, pour pouvoir leur en prescrire sans test particulier. Seule une histoire d'allergie qui concerne une réaction de type 1 demande irréfutablement la réalisation d'un test cutané.*

Voici une liste de questions qu'il ne faut pas omettre de poser [45] concernant la réaction allergique (un tableau résumé se trouve également dans la conclusion) :

- Quand et avec quelle pénicilline précisément s'est-elle produite? Plus on est distant de la réaction, au moins il est probable que le patient soit encore allergique.
- Quel type de réaction apparut ? C'est là que les fausses allergies sont bien souvent démasquées : épigastralgies, diarrhées, mycoses vaginales ou balanites mycosiques, éruption non-urticarienne, tronculaire, non prurigineuse, absence de symptôme Ig E médié (bronchospasme, hypotension, choc, angio-œdème, urticaire aigue),…
- Est-ce que le patient a repris un autre antibiotique de cette famille depuis lors ? Certains patients ont même pris un antibiotique de la même famille depuis la précédente réaction sans aucun problème et pensent toujours y être allergiques. Le patient n'a-t-il pas reçu d'antibiotiques prophylactiques avant une intervention chirurgicale par exemple ?
- Il ne faut pas non plus oublier les réactions non-médiées par les Ig E (type II et III, voir chapitre 2. *Physiopathologie*) et qui nous doivent nous faire proscrire tout antibiotique de cette famille chez le patient.

Attention aux pièges !

Nous avons vu qu'en cas d'infection par un CMV ou un EBV, des rashs peuvent survenir lors de l'administration de pénicillines.
N'oublions pas que des rashs peuvent survenir indépendamment de toute administration médicamenteuse, spécialement ceux causés par le HIV, l'hépatite B, les

[44] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? *JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.
[45] Arveen K.Thethi, RG Van Dellen. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004; 24: 445-461.

oreillons, les Echovirus et les Coxsackies. Des infections par de nombreuses bactéries peuvent aussi être associées à un rash, à commencer par la scarlatine.

On parle de *réaction de Jarish-Herxheimer* pour qualifier ce type de réaction : un antibiotique peut induire la lyse de germes conduisant à une réponse immunologique ou non immunologique aux substances libérées (antigènes ou toxines).

Et de nombreux autres médicaments que les pénicillines peuvent provoquer des rashs, y compris les autres antibiotiques, bien entendu!

B. Tests cutanés : Prick tests (et intradermo-réactions)

Lorsque que l'histoire est suggestive d'une allergie Ig E médiée il faut quand c'est possible, prévoir la réalisation de tests cutanés.

Il s'agit de la méthode la plus fiable pour déterminer si un patient avec une histoire d'allergie antérieure est à risque d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Cela se fait via des déterminants antigéniques qui sont les parties *spécifiques* de chaque molécule de la famille des pénicillines contre lesquelles la réponse allergique pourrait être dirigée.

Un test positif est défini par le développement d'une réaction à un déterminant antigénique égale ou plus grande que celle causée la substance contrôle placée similairement. Les personnes avec une histoire de réaction (d'hypersensitivité) de type 1 aux amino-pénicillines réagissent lorsque soumises aux tests cutanés. En contraste, les individus rapportant une histoire de réaction non-immédiate sont moins succeptibles de réagir aux tests cutanés aux déterminants pénicilliniques[46].

A) Technique et réactifs employés :

C'est la technique classique des prick tests[*]. Les solutions employées sont en général :

- un témoin négatif (sérum physiologique)
- un témoin positif (empiriquement de l'histamine, mais en pratique du *phosphate de codéine*)
- les différents allergènes (dilution des différents déterminants antigéniques).

[46] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? *JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.

[*] Dépôt sur l'avant-bras du patient (potentiellement allergique) d'une série de gouttes de solutions et ensuite égratignure de l'épiderme à l'aide d'une petite lancette. Une papule de 3mm ou plus avec un érythème plus grand que le point contrôle est considérée comme un test positif.

En Belgique :

Les pneumo-allergologues interviewés ont tous signalé le manque de disponibilité de substances standardisées commercialisées et utilisables directement lors de ces prick tests et intradermo-réactions.

Ils préparent donc eux-mêmes les dilutions (ou les font préparer par le laboratoire de leur institution hospitalière). Ces préparations se font stérilement par méthode de dilutions successives (p.ex. 25mg/ml x 10^{-2}, 10^{-3}, etc.) des différents antibiotiques que l'on voudrait tester, selon des protocoles d'études de référence pré-établis. On évite d'utiliser simplement le médicament *broyé* par peur d'obtenir des faux positifs (dus aux colorants, excipients, etc.).

Aux USA :

Après l'obtention d'une histoire détaillée du patient de sa réaction à la pénicilline, on considère qu'à la fois le déterminant majeur et le déterminant mineur devraient être utilisés[47] :

→ le **déterminant majeur** (ou benzyl-penicilloyl : formé du noyau ß-lactame spontanément ouvert) : par exemple le PrePen®◊.

→ le **déterminant mineur** (MDM, penicilloate et penilloate) composé de pénicilline G aqueuse fraîchement diluée⊡.

C'est **l'indisponibilité de ces produits** (surtout le MDM et plus récemment du PrePen®) qui est aussi le handicap majeur à l'emploi généralisé des tests cutanés.

Le tableau qui suit est basé sur une étude effectuée sur 1081 patients supposés allergiques[48] :

---

[47] Disease Management of drug hypersensitivity : a practice primer. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 665-700.

◊ Par exemple de chez Kremers-Urban (Milwaukee, Wis)

⊡ Il existe aussi apparemment Allergo-Pen®, un produit d'Allergo-Pharma (Allemagne) et qui contient : penicilloyl, polylysine, pénicilline et pénicilloate.

[48] Macy E, Burchette J. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow up. *Allergy* 2002; 57: 1151-1158.

Cette étude nous apprend, de par le follow-up qu'elle a eu des patients, d'autres détails intéressants :

- les patients étiquetés d'allergiques aux pénicillines reçoivent en moyenne 2,02 traitements à base de pénicilline par an, tandis que ceux qui n'ont pas été étiquetés comme allergique en reçoivent 2,48… La peur de l'allergie rationaliserait-elle par elle-même les soins antimicrobiens ?
- neuf patients avec tests cutanés positif reçurent par erreur des pénicillines dans le follow-up : 3 patients seulement (33%) eurent des effets secondaires et uniquement sous forme de rash, plus de 24h après l'exposition à la pénicilline !
- tester avec PrePen® et Pénicilline seulement identifie 84,2% des allergiques identifiés par un test cutané complet.
- les céphalosporines pourraient être utilisées de manière aussi sûre (voire plus) que les antibiotiques non ß-lactames chez les patients avec tests cutanés positifs ou négatifs.

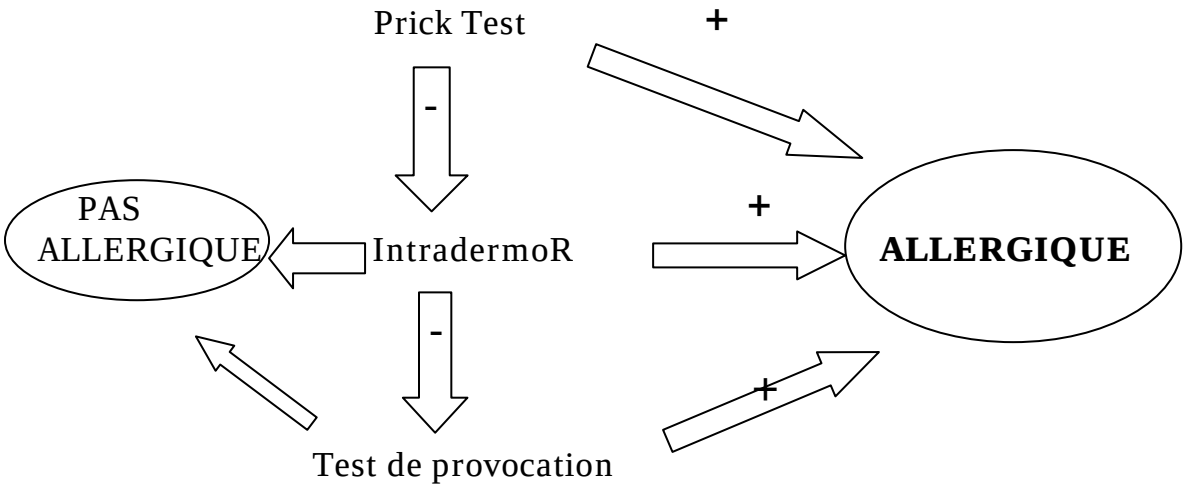
Sur ces 1081 patients supposés allergiques :

Pattern de réactivité aux prick tests	Nombre (%)
Négatifs à tous les réactifs	**980 (90,7%)**
Positifs à au moins un réactif	**101 (9,3%)**
Décomposition :	
- Pre-pen® +	75 (74,2%)
- Pénilloate +	21 (20,8%)
- Amoxicilline +	18 (17,8%)
- Pénicilloate +	13 (12,9%)
- Pénicilline +	10 (9,9%)
Potentiellement manqués si :	
- Pre-pen et Penicilline utilisés seuls	16 (15,8%)
- Pre-pen, pénicilline et amoxicilline seulement	11 (10,9%)
- Allergo-Pen® (ou équivalent) utilisé seul	13 (12,9%)

L'utilisation du déterminant majeur seul détecte entre 75 et 90% (voir plus bas) de toutes les réactions positives potentielles. Ainsi, utiliser le déterminant mineur (MDM) améliore la détection de 5 à 10%. Et l'addition d'autres déterminants mineurs peuvent amener cette détection à un taux de 99%.

B) Procédure

Le schéma ci-dessous résume l'approche habituelle de ces tests cutanés:



→ Lorsque **le prick test** est positif, on en reste là : le patient est allergique.
→ Si le prick test est négatif, il est nécessaire de pratiquer *dans la foulée* des **intradermo-réactions** à l'aide de 0,05 ml des mêmes solutions diluées d'antibiotiques.
→ Si l'intradermo est également négative mais que l'histoire clinique est malgré tout très suggestive d'allergie, on peut réaliser un **test de provocation** (voir plus loin) qui consiste à donner l'antibiotique supposé allergisant pour le patient dans un milieu et

des conditions sécurisantes : à l'hôpital de jour, perfusion de Na Cl installée, surveillance de la tension artérielle et clinique. On donnera en fait une petite dose test du médicament et on observe le patient pendant 30 à 60 minutes. Ensuite on le teste avec la dose réelle du médicament et une surveillance est assurée pour 60 minutes supplémentaires[49].

C) Interprétation et valeur des tests :

Toutes les études s'accordent sur un point essentiel : 97 à 99% des patients avec tests cutanés négatifs peuvent tolérer une pénicilline sans risque de réaction de type immédiat (IgE médiée).
Dans une de ces études[50], 566 patients avec histoire positive d'allergie à la pénicilline et des tests cutanés négatifs furent testés avec de la pénicilline : seuls 7 (1,2%) des sujets développèrent une réaction médiée par les Ig E (jamais vitale, mais sous forme de urticaire ou prurit). Il n'y eut donc aucune anaphylaxie chez ces patients (supposés auparavant *allergiques)* avec tests cutanés négatifs qui reçurent de la pénicilline !

Conclusion de ces études : les patients avec des histoires d'allergies à la pénicilline mais avec un test cutané négatif peuvent recevoir de manière supervisée une dose test de pénicilline : s'il n'y a pas de réaction au test oral, les patients peuvent dès lors être traités par pénicilline orale ou parentérale ! Ainsi, la valeur prédictive négative des tests cutanés à la pénicilline pour les allergies médiées par les Ig E est très élevée : environ 99% [51].

La valeur prédictive positive finale des tests cutanés (pour écarter tout risque de réaction allergique) n'est pas aussi clairement établie, parce que les patients avec une histoire d'allergie de type 1 avec test cutané positif ne sont en général pas testés ensuite avec de la pénicilline. On propose un risque approximatif de 50% de réaction d'hypersensitivité immédiate à la pénicilline chez les patients avec un test cutané positif [52].
Des tests positifs peuvent survenir aussi chez 4% des personnes sans histoire d'allergie à la pénicilline.

Cependant, il est rapporté[53] que quelques patients avec des tests cutanés positifs ont été par erreur traités par des pénicillines : des réactions de type 1 survinrent chez 9 % des

[49] Arveen K.Thethi, RG Van Dellen. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004; 24: 445-461.
[50] Sogn DD, Evans R III, Sheperd GM et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adultes. *Archive Intern Medecine*. 1992; 152: 1025-1032.
[51] Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VVS, King S, Anis AH, Dodek PM. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2001; vol 32: 1685-1690.
[52] Miguel AP, James TC. Diagnosis and management of Pencillin Allergy. *Mayo Clinic Proceedings.* March 2005; 80 (3): 405- 410.
[53] Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988; 18: 515-540.

sujets sans histoire d'allergie et chez 50 à 70% des patients avec une histoire positive d'allergie antérieure. En dépit de l'observation que certains patients avec des tests cutanés positifs peuvent tolérer les pénicillines, il existe un indéniable ratio risque/bénéfice penchant pour l'inutilisation de celles-ci. Les patients avec tests cutanés positifs qui nécessitent réellement une pénicilline devront plutôt subir une désensibilisation (voir plus loin).

D) Risques des tests cutanés :

Les risques d'effets secondaires sont minimes :

→ Dans le groupe avec test cutané positif (101/1081, soit 9,3%) de l'étude citée plus haut[54], seuls 4 des 101 individus (4,0%) en question notèrent un effet secondaire qui nécessita la prise d'un anti-histaminique. Un seul de ces patients eut une réaction considérée comme systémique (sous forme de toux) et reçut un anti-histaminique et de l'adrénaline.

→ Dans le groupe avec test cutané négatif, 16 des 980 patients (1,6%) notèrent un effet secondaire et seuls quatre parmi ceux-ci nécessitèrent un traitement : sels d'ammonium pour deux, anti-histaminique pour un et adrénaline pour le dernier.

En pratique donc, ces tests sont réalisés au cabinet par les praticiens habitués aux prick tests. Cependant, même si le danger est minime (comme nous venons de le voir), ils sont parfois réalisés d'emblée en hôpital de jour dans certains centres. Une voie d'entrée est même installée : cela a surtout pour but de rassurer le personnel soignant et le patient.

E) Limitations, dangers et contre-indications des tests cutanés[55] :

La **limitation** principale : les tests cutanés prédisent uniquement les réactions médiées par les Ig E et donc pas les maladies de sérum, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, anémies hémolytiques, rashs maculo-papulaires, néphrites interstitielles, fièvres médicamenteuses (voir tableau du chapitre 2. *Physiopathologie*). Autre limitation : l'anaphylaxie aux pénicillines semi synthétiques (p.ex. : nafcilline) est moins définitivement exclue par les tests cutanés négatifs.

Danger : des réactions systémiques aux tests cutanés ont été rapportées, mais apparaissent dans bien moins de 1% des cas, taux comparable à celui d'une population tout-venant ne sachant pas leur réaction vis-à-vis de la pénicilline.

[54] Macy E, Burchette J. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow up. *Allergy* 2002; 57: 1151-1158.
[55] Liza C O'Dowd, Paul Atkins. *Patient Information: Allergy to penicllin and other antibiotics*, Uptodate.com ©2005

Contre-indications : Les tests cutanés ne devraient pas être utilisés :

1) chez les personnes à haut risque de choc anaphylactique (voir plus loin) à moins qu'un β-lactame ne soit nécessaire endéans les 24h et qu'il n'y a pas de médication alternative.

Les autres contre-indications sont :

2) l'absence de site testable (p.ex. dans les rash très étendus),
3) une histoire de dermatite exfoliative ou de nécrose épidermique toxique induite par une pénicilline (Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell).
4) La grossesse : selon les allergologues consultés, les tests cutanés devraient dans la mesure du possible être évités chez une femme enceinte (on préférera utiliser les alternatives non tératogènes).

Et, de par le trop grand nombre de faux négatifs que l'on obtiendrait:

5) L'emploi d'anti-histaminique (et apparemment aussi d'antidépresseurs tricycliques, de par leurs propriétés anti-histaminiques[56]) dans les 5 jours qui précédent le test
6) Absence de réactivité cutanée aux tests cutanés « contrôle ».

En pratique :

Même lorsqu'il y a une histoire de réaction antérieure de type 1 et que la pénicilline est le médicament de choix, des tests cutanés devraient idéalement être envisagés parce que:

- Une grosse majorité de ces patients (90,7%) aura un test cutané négatif[57],
- Plus de 98% des patients avec un résultat négatif toléreront la pénicilline sans sérieuse séquelle[58].

Plusieurs études[59] [60] s'accordent pour dire qu'en moyenne un clinicien devrait réaliser des prick tests sur 7 patients avec une histoire suggérant une allergie à la pénicilline pour obtenir une réaction positive

.

En Belgique, le prix de prick tests équivaut à une consultation chez le pneumo-allergologue plus le supplément dû à l'acte technique en lui-même (environ 50% du prix de la consultation).

[56] Miguel AP, James TC. Diagnosis and management of Pencillin Allergy. *Mayo Clin Proc*. March 2005; 80 (3): 405- 410.
[57] Macy E, Burchette J. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow up. *Allergy* 2002; 57: 1151-1158.
[58] Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman AC. Immediate hypersensitivity to β-lactam antibiotics. *Annal of Intern Medecine*. 1987; 107: 304-214.
[59] Adkinson NF Jr, Thomson WL, Maddrey WC, Lichtenstein LM. Routine use of penicillin skin test on inpatient service. *New England Journal of Medecine*. 1971; 285: 22-24.
[60] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*. 1993; 270: 2456-2463.

De par leur valeur prédictive, il est regrettable que ces tests cutanés soient sous-prescrits. Les précieux renseignements que donnent les tests cutanés conduiraient à un changement de politique en terme d'antibiothérapie chez ce fameux pourcentage de la population (environ 10%) qui se dit allergique aux pénicillines. Malheureusement, le désintérêt du monde pharmaceutique a provoqué la disparition des produits commerciaux.

Par le simple fait de rappeler l'existence et la valeur des test cutanés[61], on remarque que sur deux périodes (avant et après l'apparition de guidelines) on arrive à cerner *plus* de personnes éligibles pour des tests cutanés: on passe ainsi de 17% à 64% des personnes pour qui le dilemme s'était posé et pour lesquels la solution, via les tests cutanés a été trouvée !

C. Autres Tests

Dosage des Ig E spécifiques :

La recherche d'Ig E spécifiques vis-à-vis du seul déterminant majeur (penicilloyl-) est possible dans la pratique. Or, de nombreux cas d'allergies aux pénicillines sont actuellement dus à des déterminants différents, qui correspondent aux formes particulières de chaque génération de pénicilline (épitopes propres à l'amoxicilline par exemple).
Les RAST (radioallergosorbent tests) auront donc peu d'intérêt[62] [63] en raison de leur faible sensibilité, particulièrement pour les ß-lactames : négatifs (comme c'est bien souvent le cas), ils ne nous apprennent rien et on ne peut rien conclure. Positifs, ils devraient déboucher sur la réalisation de tests cutanés afin de confirmer l'allergie.
De plus, le coût de leur réalisation reste un désavantage. On préférera donc d'emblée les prick tests.

Un fait très intéressant est à relever: dans un étude[64], les RAST furent utilisés pour détecter 9 types d'Ig E spécifiques (pour des déterminants mineurs **et** majeurs) chez 32 patients réellement allergiques.

Dix-neuf sur 32 (59,4%) furent RAST + parmi lesquels:
- 5 pour un ou deux déterminants antigéniques **mineurs.**
- 3 pour un ou trois déterminants antigéniques dits **majeurs.**
- 11 pour des déterminants **majeurs et mineurs.**

[61] Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VVS, King S, Anis AH, Dodek PM. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2001; vol 32: 1685-1690.
[62] *Notes de pneumologie, item 113 : « allergies médicamenteuses »* Prof. De Blaye, Faculté de Médecine ULP Strasbourg 2002.
[63] Miguel AP, James TC. Diagnosis and management of Pencillin Allergy. *Mayo Clinic Proceedings.* March 2005; 80 (3): 405- 410.

[64] Zhao Y, Qiao H. Detection of specific IgE antibodies to major and minor antigenic determinants in sera of penicillin allergic patients. *China Medical Journal (Engl).* 2003 Dec; 116 (12): 1904-10.

Soit presque 60% des allergies détectées ! Cela pourrait être une piste pour le futur : les allergies aux pénicillines pourraient ainsi être dépistées de manière fiable au cabinet lors d'un contrôle biologique…

Tests de provocation :

Ils sont entre autres utilisés si un doute persiste et que les tests cutanés sont négatifs. Leur but : montrer que les symptômes observés sont en rapport avec la prise du médicament.

→ Technique :
En milieu hospitalier, parfois en simple aveugle, parfois réalisé en ouvert (le patient et l'investigateur sont au courant que le médicament injecté est le responsable), mais toujours à distance de l'épisode aigu.

→ Indications :
Surtout utilisés pour les AINS, les anesthésiques locaux et les antibiotiques (plus souvent utilisés dans le cadre de l'allergie aux macrolides[65]).

→ Contre-indications :
Par peur de choc anaphylactique, on évite les tests de provocation chez les insuffisants respiratoires, cardiaques, hépatiques ou rénaux, surtout lorsque des alternatives valables sont disponibles.

→ Résultats :
C'est le test de sensibilité maximum.

Tests pas reconnus actuellement :

Les tests suivants ne sont pas encore reconnus comme valables et sont donc donnés à titre d'information :

- Les tests d'histamino-libération : sur sang total en présence des médicaments : sont bien corrélés avec les tests cutanés et les Ig E spécifiques pour l'allergie aux curares, mais ne sont pas assez sensibles pour les autres médicaments.

- Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas fiables compte tenu du faible nombre de basophiles circulants.

- Les tests de libération des sulfido-leucotriènes restent à valider.

[65] Fatorusso V, Ritter O. *Vademecum clinique, 16ème édition* 2001. Editions Masson, Paris.

6. TRAITEMENT

A. Le choc anaphylactique :

Il n'est jamais inutile de rappeler les gestes de *l'Urgence par excellence* que représente le choc anaphylactique :

1) Il faut administrer immédiatement de l'**adrénaline**, que tout médecin doit avoir à portée de main (avec une seringue et aiguille prêtes, cela va sans dire), par exemple sous forme de Levorénine®, solution à 1/1000, 0,01mL/kg/dose, en IM (plus rapide que la voie sous-cutanée préconisée auparavant). On peut répéter au besoin deux fois cette dose, à des intervalles de 10 à 30 minutes.

2) Injecter un corticoïde en IV ou IM (Solu-Medrol®)
3) Administrer un anti-histaminique (IM ou per os)
4) Mettre le patient en position de Trendelenbourg

Si possible,

5) Administrer de l'Oxygène, ventiler au besoin
6) Installer une voie d'accès efficace avec soluté de NaCl à 0,9%

La suite concerne principalement le milieu hospitalier et est donné à titre indicatif :

7) Cesser l'exposition à l'agent causal : garrot (à desserrer 5minutes toutes les 30 minutes), ou lavage gastrique si ingestion.
8) *Si obstruction* des voies respiratoires : adrénaline en inhalation voire dans l'intubation endotrachéale.
9) *Si bronchospasme*, traiter comme une crise d'asthme : Ventolin/Atrovent (puff/ inhalation).
10) *Si hypotension*, Trendelenbourg, remplissage 20 mL/kg NaCL 0,9%, si l'hypotension persiste : adrénaline en perfusion continue (pousse-seringue)
11) Traitement de la réaction allergique elle-même au moyen d'un antihistaminique + éventuellement cimétidine et corticosteroïdes (10 à 20 mg/kg/24h IV en 4 fois, maximum 1000mg/24h chez le grand enfant).

B. Désensibilisation :

Chez des patients allergiques à la pénicilline (avec tests cutanés positifs) qui nécessitent un traitement par des antibiotiques de cette famille, il est possible de pratiquer, *en milieu hospitalier* une **désensibilisation,** *à durée temporelle limitée*. Une désensibilisation réussie induit une tolérance immunologique et réduit significativement les risques de réaction anaphylactique.

La désensibilisation à un antibiotique peut aussi être pratiquée chez les patients qui:

- ne peuvent subir de tests cutanés,
- ne réagissent pas aux substances « contrôle »,
- ont une histoire d'allergie à un antibiotique pour lequel le test cutané ne peut pas être effectué (p.ex : vancomycine ou triméthoprim-sulfaméthoxazole).

→ **Technique :** per os ou IV. La méthode consiste en l'administration de dilutions de l'antibiotique désiré, allant de la concentration de un millionième à un dixième de la dose finale. Chaque dilution est donnée toutes les 20 minutes après quoi la personne est observée et évaluée : une dose de concentration supérieure est alors donnée. La désensibilisation prend donc en tout environ 3heures30min.

Cela se passe souvent dans une unité de soins intensifs pour une surveillance rapprochée. La plupart des effets secondaires peuvent être contrecarrés sans devoir discontinuer la désensibilisation.

→ **Contre-indications :** syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, autres réactions non-médiées par les Ig E (anémie hémolytique, néphrite interstitielle, fièvre médicamenteuse, maladie de sérum,…).

→ **Limitations :** la tolérance ainsi induite à l'antibiotique mis en cause n'est effective que tant que le patient reçoit l'antibiotique. Une fois que le traitement par l'antibiotique incriminé est interrompu pendant plus de 24 heures, le patient est à nouveau à risque de réaction de type immédiat.

7. CONCLUSIONS

A retenir :

Seuls 10 à 20% des patients reportant une histoire d'allergie à la pénicilline sont réellement allergiques lorsque soumis aux tests cutanés. Prendre le temps de détailler l'histoire de la réaction du patient à la pénicilline peut permettre au clinicien d'exclure une allergie vraie à la pénicilline, leur permettant ainsi d'en recevoir sans dommage. Les patients avec une allergie *type 1* de Gell et Coombs nécessitant un antibiotique contenant de la pénicilline devraient subir un test cutané. Tous les patients avec des tests cutanés négatifs peuvent virtuellement prendre de la pénicilline sans sérieux danger[66].

Il n'y a pas encore eu de cas rapporté d'anaphylaxie mortelle induite par des pénicillines chez un patient dont les test cutanés ont été négatifs (déterminants majeur et mineur)[67].

Un plus haut risque d'anaphylaxie (qui est en fait la crainte principale que l'on peut avoir des molécules dites *allergisantes*) est surtout lié à une **histoire de bronchospasme, d'angio-œdème, d'hypotension ou de choc**, survenus **dans les 30 minutes** de l'administration du médicament **dans l'année précédente**.

Ceci est résumé dans le tableau ci-dessous[68].

	Risque faible	**Risque élevé**
Rapidité de la réaction	**> 2 heures**	**< 30 minutes**
Type de réaction	**Urticaire Isolé** **Rash maculo-papulaire**	**Bronchospasme** **Angio-œdème** **Hypotension** **Choc**
Temps écoulé depuis la précédente réaction	**> 5 à 10 ans**	**< 1 an**

[66] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin?, *JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.
[67] De Swarte RD, Patterson R. Drug Allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, eds. *Allergic Disease: Diagnostic and management*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven publishers; 1997: 317-412.
[68] www.uptodate.com 2005©: Penicillin and other antibiotic allergy : skin testing and desensitization. Liza C O'Dowd.

En regard de tout ce que nous avons dit dans ce travail, il y a donc des questions indispensables à poser pour bien évaluer l'histoire d'un patient se disant *allergique* aux pénicillines:

→ A quel **âge** le patient a-t-il eu sa réaction ?
→ Le patient **se rappelle-t-il** de sa réaction ? Si non, qui l'en a informé ?
→ **Combien de temps après le début du traitement** commença la réaction ?
→ Quelles étaient les **caractéristiques** de la réaction ?
→ Quel était le **mode d'administration** ?
→ Dans quel cadre le patient prenait de la pénicilline ?
→ **Quels autres médicaments** le patient prenait-il ? Pourquoi et depuis quand ?
→ **Que se passa-t-il à l'arrêt** de la pénicilline ?
→ Le patient a-t-il pris des antibiotiques similaires aux pénicillines (p.ex. amoxicilline, ampicilline, céphalosporines) avant ou après la réaction ? Si oui, quel était le résultat ?

Si une histoire détaillée de la réaction du patient à la pénicilline indique que le rash fut strictement maculo-papulaire (et non urticarien), sans signe de réaction de type 1, alors on peut se permettre de réadministrer un antibiotique qui contient de la pénicilline[69] [70]. Il est possible que le patient refasse un rash maculo-papulaire, au même titre que n'importe quel patient (on parle de 5,2% d'effets secondaires au total) ; mais il a tout à y gagner en *re-testant* une pénicilline :

- *au mieux,* il n'a pas de réaction et on en conclut aisément qu'il n'est PAS allergique.
- *au pire,* (ce qui est peu probable) il refera un rash et on pourra conclure qu'il n'est en tous les cas pas allergique de type 1 : ce qui n'est déjà pas si mal puisque c'est le choc anaphylactique que l'on redoute !

Si tant est qu'un très léger doute subsiste dans le reste de l'anamnèse, on pourrait intuitivement (ce qui est parfois proposé par certains pneumo-allergologues) réaliser avec l'accord du patient un mini *test de provocation* au cabinet : 1/4 de comprimé de l'antibiotique en question serait donné au patient et celui-ci serait sous surveillance (minimum 30 minutes, durée estimée pour exclure un choc anaphylactique) par exemple dans la salle d'attente. Il convient bien entendu de s'assurer au préalable de la disponibilité immédiate d'adrénaline (et de corticoïde injectable) dans le cabinet.
Si aucune réaction n'est apparue, le patient pourrait débuter son traitement antibiotique à la maison, en s'assurant de rester malgré tout accessible promptement (pour le médecin traitant) dans l'heure qui suivra la première prise de la dose réelle.

[69] Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 73:76-81.
[70] Sheperd GM. Allergy to β-lactam antibiotics. *Immunol Allerg Clin North America*. 1991; 11: 611-633.

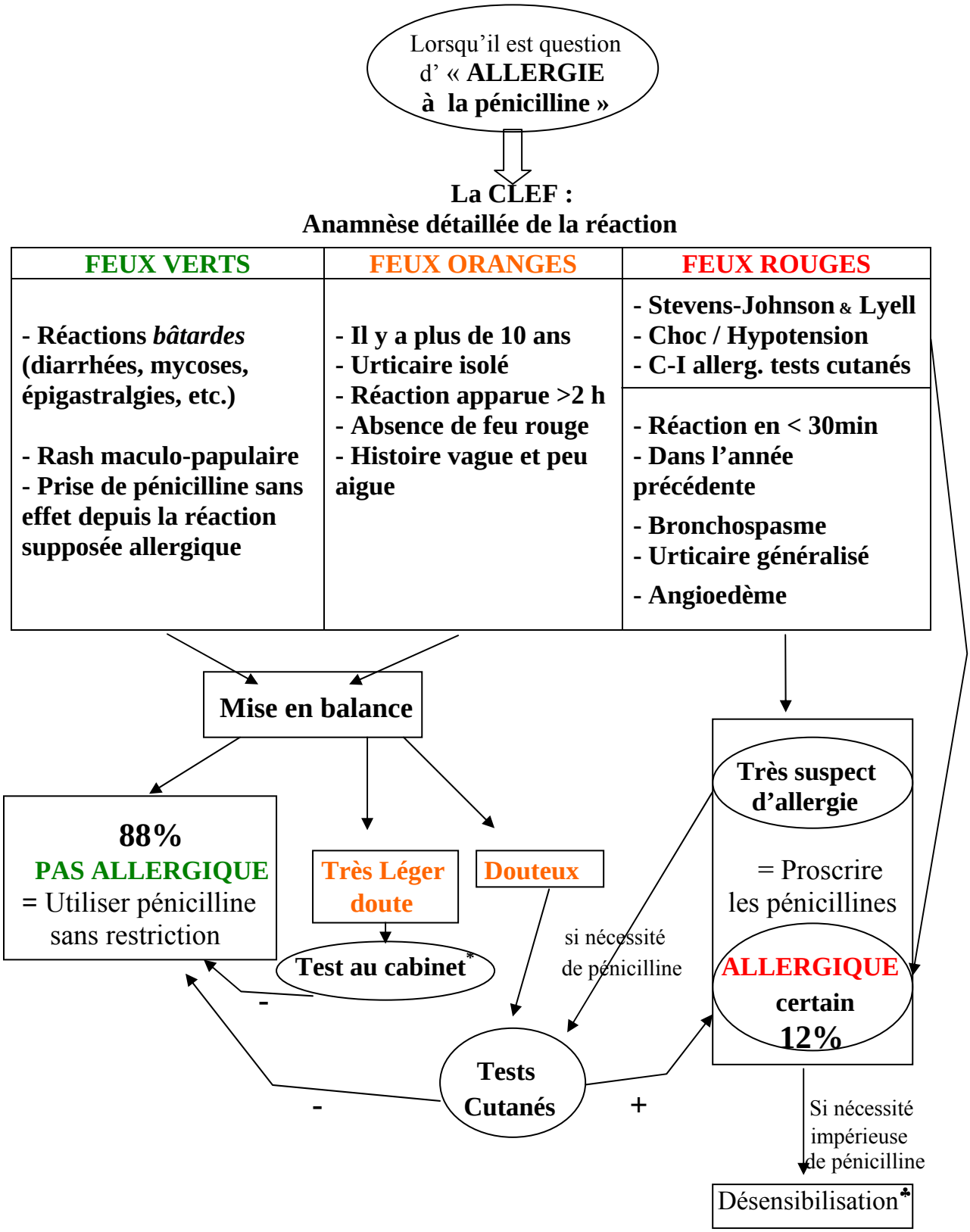
Cependant cette attitude entraîne chez d'autres allergologues une certaine réticence : ils ne considèrent pas cette façon d'agir comme totalement sécurisante, même pour les réactions très anciennes. Selon eux, un test de provocation resterait quelque chose à réaliser en hôpital de jour, sous surveillance et avec une voie d'entrée préalable.

Si le doute est plus prononcé, il ne faudrait de toute façon jamais hésiter à faire réaliser des tests cutanés au patient afin de pouvoir le rassurer définitivement sur son statut d'allergique (ou de non-allergique).

D'après les pneumo-allergologues hospitaliers interviewés, les tests cutanés pour les pénicillines ne sont pratiqués que 2 à 6x par mois (selon la taille du centre hospitalier) et les personnes testées sont en général des patients hospitalisés nécessitant une antibiothérapie particulière à laquelle ils se disent « allergiques ».
Au total, les tests cutanés apparaissent fortement sous-utilisés (car sous-prescrits). Ils ne sont toujours que peu pratiqués par rapport au nombre de patients concernés par une histoire d'allergie à la pénicilline, même Ig E médiée.

Arbre décisionnel pour la médecine générale

Notre attitude pourrait ainsi être dictée par l'arbre décisionnel reproduit ci-dessous :



* Par exemple, on pourrait réaliser ce test sous forme d'un quart de dose (de la pénicilline à tester) prise per os au cabinet suivi d'une attente d'au moins 30 minutes sous surveillance. Adrénaline et corticoïdes à disposition.

♣ sauf pour les réactions non médiées par les IgE : Stevens-Johnson et Lyell, etc.

Evidemment, la pratique est bien plus complexe que cela et les avis divergent sur certains points, notamment sur la sécurité d'un *mini* test de provocation au cabinet, comme signalé auparavant.
Cet arbre décisionnel garde néanmoins l'avantage de proposer une attitude claire pour de nombreuses *histoires* d'allergie aux pénicillines rapportées par nos patients.

Résolution des cas cliniques :

A la lumière des éléments relevés dans ce dossier, les cas cliniques du 1er chapitre peuvent se résoudre à l'aide de l'arbre décisionnel proposé ci-dessus.

1) Un enfant de 11 ans présente une angine érythémateuse et pétéchiale, T° : 38.4, adénopathie douloureuse, pas de toux… Centor 5/5. Une amoxicilline est prescrite, mais les parents vous rappellent que leur fils est « allergique à la pénicilline » : il aurait en fait eu un rash après 4 jours de traitement à la pénicilline, prescrit dans le cadre d'une infection ORL il y a 3 ans. Il eut un rash rouge vif limité aux extrémités et au tronc et qui s'était résolu quelques jours après l'arrêt de la pénicilline…

→ R : L'histoire clinique ne rappelle pas une réaction de type 1, la probabilité qu'il ait des effets secondaires à la prescription d'une pénicilline rejoint le pourcentage de la population générale (5,2%)[71]. Le patient pourrait recevoir une pénicilline sans test cutané préalable.

2) Une femme de 28 ans (enceinte de 17 semaines) présente une cystite aigue. Chez la femme enceinte, c'est l'amoxicilline (+ acide clavulanique) que nous voulons prescrire. Or, la patiente se dit *allergique à la pénicilline* ; nous voyons dans le dossier qu'elle en a pris à une occasion (Flemoxin®) depuis lors, sans savoir que c'était une pénicilline, et cela sans effet secondaire notoire. Que faire ?

→ R : Elle a reçu entre-temps un traitement à base de pénicilline : elle n'y est donc pas allergique !

3) Un patient cancéreux de 69 ans se disant *allergique à la pénicilline* (c'était *il y a longtemps* mais il ne se souvient pas de la réaction…) va débuter une chimiothérapie : vu le grand risque de neutropénie et le besoin probable d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, etc.) en cas de pic fébrile, on voudrait faire preuve de prévoyance. Quelle devrait être notre attitude ?

→ R : Vu la très haute possibilité qu'il doive recevoir des pénicillines, la simplicité et sécurité que représentent les tests cutanés, il serait très utile de réaliser ceux-ci chez ce patient. D'autant qu'ils sont très spécifiques.

4) Un patient de 53 ans est atteint d'endocardite aigue à staphylocoque doré très sensible à l'oxacilline uniquement. Cette souche de staphylocoque doré est aussi sensible à la vancomycine mais de manière intermédiaire. Ce patient parle *d'allergie aux pénicillines* à 11 ans et se souvient avoir eu « la respiration qui siffle ». Il n'a depuis lors pas pris une seule fois de pénicilline.

[71] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin?, *JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.

→ R : Dans la balance, malgré le facteur temps qui joue en faveur de la non-allergie, on a un « feu rouge ». Un test cutané devra donc être réalisé. Négatif, il permettrait de donner sans crainte le traitement à base d'oxacilline. Positif, il nous orienterait vers la nécessité d'une désensibilisation.

5) Un adolescent de 16 ans présente une sinusite maxillaire aigue depuis 6 jours avec température et douleurs « dentaires ». Au moment de prescrire votre traitement, il vous signale qu'il est *allergique à la pénicilline* : à 5 ans, lors d'un traitement à la pénicilline, il a développé des ulcères et des « cloches » dans la bouche et sur le gland. Que fait-on ?

→ R : Ce patient présente des signes très évocateurs de réactions de type Stevens-Johnson *like*. Les pénicillines (et β-lactames) sont donc totalement contre-indiqués et les tests cutanés, d'habitude sans danger, sont à proscrire chez lui. On utilisera donc d'office un antibiotique alternatif.

Perspectives

Faisons un petit calcul, certes fantaisiste: si 40.000 médecins belges sont confrontés une fois par mois (ce qui est sans doute fort sous-estimé) à une pathologie où une pénicilline aurait suffi mais où, par crainte d'une allergie à la pénicilline (ex : Amoxicilline 500 16 comprimés = 8,51euros /prix public), on prescrit un kétolide (ex : Ketek® 400mg, 10 comprimés = 32,99euros/prix public), quel serait l'économie pour la sécurité sociale ?
Réponse : 11,75 millions d'euros par an (soit 474 millions de francs belges).

Et cette économie ne tient nullement compte de :

- la *surprescription* d'antibiotiques en général, qui reste effective malgré un lent infléchissement dans les habitudes de prescription ;
- la *sous-utilisation*, même en dehors de tout contexte allergique (ou pseudo-allergique), des pénicillines dans les pathologies où elles devraient être en première ligne.

Est-il vraiment nécessaire que **10%** de nos patients se croyant allergiques portent toute leur vie cette étiquette sur leur dossier, comme une *épée de Damoclès* ? Est-il bien scientifique de laisser des points d'interrogation sur des notions aussi basiques du dossier de nos patients ?
Dans un avenir proche, ne serait-il pas possible d'organiser à large échelle un ***dépistage*** de l'allergie à la pénicilline pour ces patients qui *croient* l'être ?

Pour cela, certains aménagements seraient à prévoir :

→ Information massive et concrète aux généralistes de « guidelines » reprécisant les vrais symptômes d'allergie, proposant un organigramme facile et pratique à utiliser, des chiffres rassurants mais objectifs, etc.

→ Signalisation claire des allergies réelles sur une carte médicale personnelle du patient.

→ Redéfinition des compétences nécessaires pour réaliser ce prick test de *dépistage* : Pneumo-allergologues ? Médecins généralistes ? Médecine du travail ? Centre de dépistage ad hoc ?

→ Disponibilité et coût modéré de solutions d'allergènes standardisées : si le nombre de tests devait être important comme dans le cadre d'un dépistage vrai, nul doute que l'industrie pharmaceutique s'empresserait de proposer des produits de qualité.

Nous arrivons au terme de ce TFE de médecine générale. Je ne savais pas que ce thème, qu'il me paraissait important de *dépoussiérer,* allait me mener si loin dans l'immuno-allergologie et ses découvertes surprenantes...
Malgré tout, au-delà de ces recherches aux résultats parfois contradictoires (et pour lesquelles il faut un peu *se mouiller* pour se faire une opinion), on ne peut que regretter le manque de réponses concrètes à la problématique de l'allergie à la pénicilline en médecine générale, avec ses spécificités souvent méconnues des médecins hospitaliers.
En ayant ainsi relu tous ces articles *à la lumière* de cette médecine de première ligne, j'espère modestement avoir pu, par ce TFE, contribuer à une clarification de ce sujet pour l'omnipraticien.

8. BIBLIOGRAPHIE et REFERENCES

Livres de référence :

- Michael Neal, *Pharmacologie Médicale (traduction de la 4ème édition anglaise*). Editions De Boeck Université, Bruxelles 2003.
- *Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique* 5ème édition (2002), sous la direction de L. Weber, Les Presses de l'Université de Montréal, doin éditeurs.
- *Vademecum Clinique* (16ème édition), V. Fatorusso / O.Ritter, éditions Masson, Paris 2001.
- *Rapport du programme 2003 de recherche d'antibiotiques dans l'agro-alimentaire*, réalisé par l'AFSCA (Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire).
- E. Piraux directeur du Comité du Lait de Battice, *La recherche des inhibiteurs dans le lait,* rapport *de* conférence, Ciney 08/2004.
- Prof F. Zech. *Pathologie Infectieuse : notes de* cours ; 1999-2000. Centre d'Impression Bénévole, St Luc, Bruxelles.
- Prof F. Zech. *Les médicaments des infections. Notes de cours*. Centre d'impression bénévole St Luc, 1999-2000.
- Jonckheer T, Lepage P, Peetermans W, Valcke Y, Vandermoten G, Van Laethem Y. *L'Antibioguide* 2004-2005, 10ème édition.
- Prof. De Blaye *Notes de pneumologie, item 113 : « allergies médicamenteuses »*, Faculté de Médecine ULP Strasbourg 2002.
- De Swarte RD, Patterson R. Drug Allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, eds. *Allergic Disease: Diagnostic and management*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven publishers; 1997: 317-412.

Entretiens avec des pneumo-allergologues:

- Dr Philippe Lebrun, Clinique St-Pierre à Ottignies.
- Dr Carine Sohy, Cliniques Universitaires UCL Mont-Godinne.

Articles originaux :

- Miguel AP, James TC. Diagnosis and management of Pencillin Allergy. *Mayo Clinic Proceedings.* March 2005; 80 (3): 405- 410.
- Arveen K.Thethi, RG Van Dellen. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004; 24: 445-461.
- Apter AJ et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *Journal of Allergy clin Immunol*, April 2004; vol 113 (4): 764-770.
- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin?, *JAMA*, May 16, 2001, Vol 285: 2498-2505.

- Macy E, Burchette J. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin skin testing: multi-year follow up. *Allergy* 2002; 57: 1151-1158.
- Philips E, Louie M, Knowles SR, Simor AE, Oh Pi. Cost-efectiveness analysis of six strategies for cardiovascular surgery prophylaxis in patients labeled penicillin allergic. *American Journal Health Syst Pharm.* 2000 Feb 15; 57 (4): 339-345
- Patriarca et al. Allergy to Betalactams. Where are we going ? *Int Arch Allergy Immunol 1999*; 118: 247-250.
- Langley JM, Halperin SA, Bortolussi R. History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of pediatric penicillin allergy testing program. *Clin Invest Med* ; Vol 25 n°5, Oct 2002.
- Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Medecine*. 2002 Apr 8; 162 (7): 822-6.
- Sade K et al. The Economic burden of penicillin allergy. *Clinical and experimental allergy*, 33: 501-506.
- Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VVS, King S, Anis AH, Dodek PM. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2001; vol 32: 1685-1690.
- Adkinson NF Jr, Thomson WL, Maddrey WC, Lichtenstein LM. Routine use of penicillin skin test on inpatient service. *New England Journal of Medecine*. 1971; 285: 22-24.

Sites internet :

- Up to Date 2005© : www.uptodate.com (site internet de mise à jour des informations médicales) :

→ Liza C O'Dowd, Paul Atkins. *Patient Information: Allergy to penicllin and other antibiotics*, Uptodate.com ©2005
→ Liza C O'Dowd. *Penicillin and other antibiotic allergy : skin testing and desensitization.* Uptodate.com ©2005

- Esculape 2005© : www.esculape.com

Abstracts utilisés:

- Wright AJ, The Penicillins. *Mayo Clin Proceedings*. 1999; 74: 290-307.
- Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *Journal of Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 238-244.
- Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988; 18: 515-540.
- Macy E et al. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge : effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J. Allergy Clin Immunol.* 1998 : ; 102 : 281-285.

- From *NEJM* (23th Oct 2003) reviewed by Woodhead M, Penicillin and sulfonamide allergy link. The Australian Doctor, 7th Nov 2003, P 13.
- Harris AD, Sauberman L, Kabbash L, Greineder DK, Samore MH. Penicillin skin testing: a way to optimize antibiotic utilization. *American Journal of. Medecine*. 1999; 107: 166-168.
- Disease Management of drug hypersensitivity : a practice primer. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83: 665-700
- Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman AC. Immediate hypersensitivity to β-lactam antibiotics. *Annals of Intern Medecine*. 1987; 107: 304-214.
- Zhao Y, Qiao H. Detection of specific IgE antibodies to major and minor antigenic determinants in sera of penicillin allergic patients. *China Medical Journal (Engl)*. 2003 Dec; 116 (12): 1904-10.
- Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 73:76-81.
- Spickket G, Why is penicillin allergy so prevalent ?, *Pulse*. 2003 Sept 15; vol 63, Nr 37.
- Sheperd GM. Allergy to β-lactam antibiotics. *Immunol Allerg Clin North America*. 1991; 11: 611-633.
- Levine BB, Zolov DM. Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *Journal of Allergy* 1969; 43: 231-244.
- Idsøe O, Guthe T, Wilcox RR, De Weck A. Nature and extend of penicillin side-reaction, with particular reference to fatalities from anaphylactic schock. *Bull World Health Organ.* 1968; 38: 159-188.
- Shapiro S, Slone D, Siskind V, Lewis G, Hershel J. Drug Rash with Ampicillin and other penicillin. *The Lancet* 1969; 2 : 969-972.
- Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs : a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976; 235: 918-923.
- Sogn DD, Evans R III, Sheperd GM et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adultes. *Archive Intern Medecine*. 1992; 152: 1025-1032.
- De Shazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA*. 1997; 278: 1895-1906.
- Parker et al. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 213-217.
- Lopez-Serrano et al. Booster responses in the study of reactions to β-lactam antibiotics. *J. Investig Allergol Clin Immunol*. 1996; 6:30-35.
- Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NF Jr. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA*. 1993; 270: 2456-2463.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier particulièrement le Dr Alain-François Bleeckx (Cortil-Noirmont), mon maître de stage, pour sa relecture attentive et le soutien dans ce travail de fin d'étude en médecine générale. Le plaisir de pratiquer la médecine générale qu'il a bien voulu partager avec moi durant ces deux années d'assistanat restera pour moi un modèle de rigueur et de réelle *passion*.
Merci à mon épouse Véronique pour son soutien et sa compréhension.
Merci également au Dr Philippe Lebrun, (Clinique St-Pierre d'Ottignies)et au Dr Carine Sohy (UCL Mont-Godinne), pneumo-allergologues, pour les conseils donnés entre autres sur l'aspect pratique des tests cutanés.

Comme ce travail est un peu *le point d'orgue* de deux années de formation en médecine générale, je voudrais remercier ces personnes qui m'ont permis d'apprécier ce beau métier à mi-chemin entre le social et le scientifique :
Mes parents qui m'ont donné, durant mon enfance dans les collines frasnoises (et encore maintenant), le goût de la médecine de campagne, pratiquée avec compassion et dévouement.
Les Dr Jean-Paul Siméon (Sombreffe) et Thierry Van der Schueren (Bioul) qui m'ont si gentiment accueilli dans leurs familles et patientèles durant mes stages de 4ème doctorat.
Qu'ils reçoivent ici l'expression de ma profonde gratitude.