

« Je suis allergique à la pénicilline » : Algorithme diagnostique et alternatives thérapeutiques devant une « réaction ancienne » aux pénicillines

Joëlle Birnbaum

Centre hospitalier d'Aix en Provence et d'Aubagne

Les pénicillines appartiennent à la famille des bêtalactames ou bêtalactamines, au même titre que les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les oxacéphèmes. Les réactions allergiques aux bêtalactamines représentent la cause la plus fréquente d'allergies médicamenteuses, compliquant près de 0,7 à 10 % des traitements par pénicillines. La sensibilisation actuelle aux bêtalactamines n'apparaît plus avec les pénicillines classiques (G et V) mais avec les pénicillines A et les céphalosporines (1). L'hypersensibilité (HS) aux bêtalactamines est rapportée dans la population générale entre 9-12% et peut atteindre 15% chez les patients hospitalisés.

Eviter les évictions trop larges

Parmi les personnes qui se disent allergiques aux pénicillines, 90% ne le sont pas. Parmi les 10% allergiques, le bilan allergologique montre que 85-90% de ces patients peuvent recevoir une autre bêtalactamine (2). De nombreux patients rapportent une hypersensibilité aux bêtalactamines, conduisant à une éviction trop large de celles-ci. Dans une étude multicentrique, 35% des patients n'ont pas reçu de bêtalactamine, traitement indiqué en première intention pour leur infection en raison d'une supposée « allergie », bien que la moitié des patients rapportait des réactions non sévères. L'éviction des bêtalactamines était associée significativement à la survenue d'un événement indésirable. Une efficacité inférieure et une moins bonne tolérance des alternatives seraient des causes d'augmentation des réadmissions hospitalières. De plus il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de patients rapportant une allergie mais ayant néanmoins reçu une bêtalactamine et ceux ne rapportant pas d'allergie avec également un traitement par bêtalactamine en terme de survenue de réaction allergique (3). Du fait de leurs poids moléculaires (< 500 daltons), les bêtalactamines agissent comme des haptènes et induisent une réponse immunologique hétérogène, à la fois humorale et cellulaire. Le groupement pénicilloyl est le produit transformé le plus important en quantité (95 %) mais 5 % des pénicillines sont transformées par d'autres voies en de nombreux déterminants antigéniques mineurs, classiquement responsables de plus grand nombre d'anaphylaxies.

Réactions cliniques immédiates

Les réactions cliniques sont considérées comme immédiates si elles surviennent dans l'heure qui suit la prise du médicament. Quant à la définition de réaction récente ou ancienne, il n'y a pas de consensus. Arbitrairement, elle sera fixée à 1 an du fait des données concernant l'évolution des tests cutanés et des IgEs.

Les facteurs de risque de réaction d'HS immédiates sont: 1- Histoire antérieure de réaction « allergique » aux pénicillines: histoire clinique >15 ans est associée à un risque faible de réaction lors d'un test de provocation (TP): 0,4% ; 2- Sexe féminin (11% vs 6,5%) ; 3- Voie d'administration: « évidence limitée » que la voie *per os* est moins à risque que la voie parentérale ; 4- Fréquence d'utilisation ; 5-Age: les études anciennes ont rapporté des réactions plus fréquentes entre 20-49 ans, mais dans les études récentes: 20% des réactions surviendraient chez les patients de plus de 80 ans ; 6-Infections associées (1).

Les réactions immédiates surviennent dans les minutes qui suivent la prise du médicament, soit dans la première heure. Ces réactions sont : urticaire, angio-œdème, œdème laryngé, bronchospasme, troubles digestifs (vomissements-diarrhée-douleurs abdominales), malaise, perte de connaissance. De survenue rapide, elles régressent dans les heures qui suivent soit spontanément (si les manifestations sont légères) soit après un traitement « anti-allergique » adapté.

La rapidité de survenue de la réaction clinique et sa sévérité, même associées à des antécédents de réaction à un médicament de la même famille ne sont pas suffisants pour avoir un diagnostic de certitude d'hypersensibilité allergique et ne permettent pas d'éviter le bilan allergologique de référence. La proposition d'un modèle diagnostique clinique basé sur l'étude des facteurs cliniques prédictifs d'hypersensibilité allergique aux bêtalactamines trouve une discordance entre l'évaluation clinique et le bilan allergologique de référence selon 2 méthodes statistiques de 19,4% et 21%. (4). Une autre étude basée sur la clinique : chronologie, sévérité, durée des réactions, pour un diagnostic d'hypersensibilité allergique aux pénicillines, qui sera validé par les tests cutanés et le test de provocation, trouve pour cet algorithme clinique classant les patients en « pas de risque allergique, risque modéré et fort risque d'allergie, » une sensibilité de 92,7% (95% CI : 80,1-98,5), une VPN de 96,3% (95%CI : 89,6-99,2). La probabilité qu'un patient présentant une vraie allergie aux pénicillines soit mal classé est de 3,7% (95%CI ; 0,8-10,4). La validité de cet algorithme du fait de sa spécificité et VPN autorise son utilisation dans une situation d'urgence en milieu hospitalier quand une alternative aux pénicillines ne peut être proposée (5).

Le bilan allergologique

Pour toutes réactions immédiates le bilan allergologique repose en première intention sur les tests cutanés, parfois la biologie, puis secondairement sur le test de provocation.

Les tests cutanés (TC), pour leur réalisation, ont fait l'objet de recommandations et la limite de spécificité pour leur réalisation est bien établie pour chaque sous-famille de bêtalactamines (6). Les IDR seront toujours précédées des prick tests en cas d'antécédents d'anaphylaxie, de réaction récente. L'absence à notre disposition des déterminants majeurs PPL et mineurs MDM, peut conduire à des bilans cutanés faussement négatifs, entraînant l'indication en excès de tests de provocation (7). Des HS allergiques isolées à l'acide clavulanique sont rapportées (8). Des réactions systémiques lors des tests cutanés peuvent survenir chez 1,3% des patients testés et chez 8,8% des patients avec des tests cutanés positifs. Les facteurs de risque sont une manifestation clinique d'anaphylaxie, la rapidité de survenue de la réaction (6). Les tests cutanés ont d'autant plus de chance d'être positifs qu'ils sont réalisés dans les 6 mois qui suivent la réaction immédiate. Plus on s'éloigne de la date de la réaction et plus la sensibilité diminue expliquant des bilans négatifs même si au départ il s'agissait d'une vraie HS allergique (9,10). Dans les réactions anciennes, du fait de la perte de la sensibilité, un premier bilan cutané peut être négatif amenant pour certains patients à refaire les tests cutanés 1 mois après. Suivant les études, la sensibilisation cutanée retrouvée dans le second bilan varie de 0,9%-27% (6).

Le diagnostic *in vitro* repose sur le dosage des IgEs et le test d'activation des basophiles (TAB).

Le dosage des IgE spécifiques n'est ni assez sensible ni spécifique pour être fiable, sauf peut-être dans les anaphylaxies récentes. L'ImmunoCap peut être faussement positif avec les Pénicilline V (26%) et chez les patients ayant des IgE totales élevées. La sensibilité de ce test est corrélée avec la sévérité clinique. Le passage de la limite de positivité de 0,35 à 0,10kU/l a augmenté la sensibilité mais diminué la spécificité (12).

La sensibilité du TAB pour les pénicillines, comparée aux tests cutanés et dosage des IgEs est évaluée à : 59% chez les patients avec TC positifs ; 60% si les TC sont négatifs et les IgEs positives (13).

Le test de provocation (TP) reste la référence diagnostique en cas de tests cutanés négatifs. Sa réalisation pour la progression des doses ne fait pas encore consensus. Au niveau européen un protocole débutant entre 1/10 000 et 1/10 de la dose thérapeutiques est proposé en fonction de la sévérité de la réaction clinique. La progression des doses se fait en 4-5 paliers toutes les 30-60 minutes pour atteindre la dose thérapeutique (14). Dans une étude récente sur l'analyse de protocoles de provocation aux bêtalactamines, le protocole proposé serait : 5%-15%-30% et 50% de la dose thérapeutique journalière, aussi bien pour l'adulte que pour l'enfant, suivi d'une surveillance de 2h en milieu hospitalier et de 48h après la sortie (15). Le TP a deux objectifs soit de confirmer ou d'éliminer une HS devant un bilan cutané négatif soit de

proposer un antibiotique de remplacement dans la famille des bêtalactamines. La VPN chez les enfants comme chez les adultes est supérieure à 96% (16-17). Comme pour les TC, dans les recommandations européennes, un nouveau TP peut être proposé 2-4 semaines après un premier TP négatif d'autant plus que l'histoire clinique immédiate est ancienne. Dans les recommandations américaines, un deuxième bilan par TC n'est pas recommandé si la voie orale est utilisée mais à faire si l'antibiotique a été donné par voie injectable (18).

Rechercher l'alternative thérapeutique

Une alternative thérapeutique doit être recherchée et doit compléter le bilan allergologique ; Devant une allergie confirmée à une bêtalactamine, la recherche de réactions croisées s'impose. Dans le cas d'une allergie prouvée à l'Amoxicilline et un bilan cutané négatif aux céphalosporines 2 et 3^{ème} générations, le TP se fera vis-à-vis d'une céphalosporine de 2-3^{ème} génération permettant ainsi une alternative thérapeutique si le bilan est négatif. Plusieurs études ont montré que le Cefuroxime et la Ceftriaxone, étaient des alternatives le plus souvent possibles en cas d'allergie confirmée à l'Amoxicilline . La recherche d'allergie croisée entre pénicillines et les pénems a montré que les pénems pouvaient être prescrits chez des patients allergiques aux pénicillines. La connaissance des structures identiques, similaires, des différentes bêtalactamines permet d'orienter le choix des alternatives (19).

... selon quels algorithmes ?

Plusieurs algorithmes pour la prise en charge d'un patient suspect d'une HS allergique aux bêtalactamines ont été proposés. Malgré la diversité des publications, le schéma est toujours proche avec successivement : clinique, tests cutanés/IgEs/TAB, test de provocation, recherche d'une alternative thérapeutique dans la famille des bêtalactamines et avec selon les auteurs en cas de bilan négatif une nouvelle évaluation allergologique dans le mois qui suit (14).

Des algorithmes différents peuvent être discutés et concernent la prise en charge des patients se déclarant allergiques aux bêtalactamines avec une histoire clinique non sévère nécessitant un traitement par pénicilline. Une étude récente propose de réaliser les tests cutanés puis s'ils sont négatifs de faire immédiatement un TP avec 500mg d'Amoxicilline et s'il est négatif, de poursuivre le traitement. Sur 228 patients évalués ainsi, 4 ont eu des TC positifs et 1 un TP

positif (20). Dans une autre étude, 402 *Marines* incorporés entre 2014 et 2016 rapportent une « allergie aux bêta-lactamines » et doivent recevoir une injection de Pénicilline G en traitement prophylactique. Les 74 premiers *Marines* vus en consultation ont eu des TC (Pénicilline G et PPL) négatifs, suivis de l'ingestion de 250mg d'Amoxicilline, bien toléré. Pour des contraintes de temps et devant les premiers résultats, les autres recrues, 328, ont eu directement le TP avec 250mg d'Amoxicilline. En l'absence de réaction, le diagnostic d'allergie était levé et ils recevaient une injection de Pénicilline G. Au total 5/328 ont eu un TP positif (1,5% soit 1,2% de l'ensemble des recrues) (21). Dans une étude canadienne, 818 enfants étiquetés comme « allergique possible à l'Amoxicilline » ont eu directement un TP (10% puis 90% de la dose thérapeutique) : 17 réactions immédiates avec 1/17 TC positif 2-3 mois après. Un suivi annuel basé sur la tolérance d'un nouveau traitement par Amoxicilline, donne pour le TP, une spécificité de 100%, VPN de 89,1% et VPP de 100% (22). Le TP pourrait être réalisé sans TC préalable chez les enfants avec réaction immédiate non sévère mais pour les enfants avec une réaction sévère l'algorithme classique doit être conservé (23). Chez ces patients se déclarant allergiques aux pénicillines avec une réaction clinique non sévère et remontant à plusieurs années, la prescription d'emblée de la pénicilline souhaitée, dans une situation d'urgence, peut être proposée et ceci d'autant plus que la demande d'un bilan allergologique peut demander plusieurs semaines voire plusieurs mois pour sa réalisation. La première prise doit se faire sous surveillance médicale (10% puis 90% de la dose thérapeutique) et le traitement sera poursuivi dans la mesure où la tolérance est bonne. Un bilan allergologique par tests cutanés dans les semaines qui suivent ce traitement peut être souhaitable pour s'assurer que la prise de pénicilline n'aurait pas réveillé une vraie hypersensibilité allergique endormie avec les années.

Une éviction élargie aux bêta-lactamines devant une allergie prouvée aux pénicillines ne doit plus exister

En conclusion, le diagnostic « d'allergie aux bêta-lactamines », doit être confirmé et le diagnostic établi sans bilan allergologique, sur une simple présomption clinique, ne devrait plus être posé. De même, une éviction élargie aux bêta-lactamines devant une allergie prouvée aux pénicillines ne doit plus exister. La recherche d'allergie croisée est impérative pour proposer une alternative thérapeutique dans la famille des bêta-lactamines. Des algorithmes simplifiés demandent à être validés devant une réaction clinique immédiate légère récente ou ancienne.

Références

- 1- Mirakian R. et al. Management of Allergy to Penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy 2015; 45:300-327
- 2- Rubio M. et al. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adult. Clin Exp Allergy 2012; 42: 123-130
- 3- Mac Fadden DR. et al Impact of reported betalactam allergy on inpatients outcomes: prospective cohort study. Clin Infect Dis 2016; 63: 904-910
- 4- Chiriac A.M. et al. Designing Predictive Models for beta-lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity database. JACI Pract 2017
- 5- Soria A. et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. Annals of Medecine 2017; 49(8): 710-717
- 6- Blanca M. et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009; 64: 183-193
- 7- Cogino-Cohen R. et al. The importance of amoxicillin and amoxicillin-Clavulanate Determinants in the Diagnosis of Immediate Allergic Reaction to Beta-lactams. Int Arch Allergy Immunol.2016; 170: 62-66
- 8- Salas M. et al. Patients Taking Amoxicillin-Clavulanic Can Become Simultaneously Sensitized to Both Drugs. JACI Pract 2017; 5:694-702
- 9- Blanca M. et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. JACI 1999; 103: 918-924
- 10- Bourke J. et al Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. J. Bourke et al JACI Pract 2015;3:365-374
- 11- Mayorga C. et al. *In Vitro* Tests for Drug Allergy. Allergy 2016; 71: 1103-1134
- 13- Dona I. et al. *In vitro* Diagnostic Testing for Antibiotic Allergy. Allergy asthma Immunol Resp 2017; 9(4)288-298
- 14- Gaeta F. et al. Diagnosing Beta-lactam Hypersensitivity. Curr Pharm Design 2016; 22 : 6803-6813
- 15- Chiriac A.M. et al. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. Allergy 2017; 72: 552-561

- 16- Ponvert C et al. Allergy to betalactams antibiotics in children: a prospective follow up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests *Allergy* 2007; 62: 42-46
- 17- Demoly P et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with betalactams. *Allergy* 2010; 65; 327-332
- 18- Romano A. et al. Antibiotic Allergies in Children and Adults: From Clinical Symptoms to Skin Testing Diagnosis. *JACI Pract* 2014; 2: 3-12
- 19- Zagursky RJ et al. Cross-reactivity in betalactams Allergy. *JACI Pract* 2018; 6:72-81
- 20- Chen JR et al. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized patients. *JACI Pract* 2017; 5(3): 686-693
- 21- Tucker MH et al. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *JACI Pract* 2017; 5(3): 813-815
- 22- Mill C. et al. Assessing the Diagnostic Properties of Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Non immediate Reactions to Amoxocillin in Children. *JAMA Pediatr* 2016;170(6):1-8
- 23- T. Marrs et al. The diagnosis and management of antibiotic in children ; Systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child* 2015; 100: 583–588.