

# **Faire le point sur l'allergie à la pénicilline en médecine générale, analyse de la littérature**

Indexation: QD31; A92; QS41; QT33.

Michel Ricker

Promoteur : Dr. Frédéric Moulart

UCL - master complémentaire en médecine générale  
2019 - 2020

## Table des matières

1. Introduction.....	3
1. Problématique .....	3
2. Objectif.....	3
3. Définitions .....	4
4. Grandes étapes et découvertes concernant les pénicillines .....	6
5. Principales indications courantes des pénicillines .....	7
6. Types de réactions allergiques.....	8
7. Réaction anaphylactique.....	8
2. Méthode de recherche documentaire.....	10
1. Formulation de la question PICO .....	10
2. Mots clés .....	10
3. Critères de tri .....	10
3. Résultats.....	11
4. Analyse des résultats et discussion .....	15
1. Epidémiologie .....	15
2. Prédispositions .....	16
3. Clinique des réactions.....	17
4. Stadification du risque d'allergie .....	18
5. Choc anaphylactique.....	19
6. Les principales causes de surestimation d'allergiques autodéclarés .....	19
7. Impact de la notion d'allergie à la pénicilline .....	21
8. Le bilan allergologique .....	22
9. Méthodes relatives au bilan d'allergie.....	25
10. Perspectives futures.....	27
11. Limites et freins au bilan en allergologie .....	30
12. Allergie croisée aux pénicillines .....	32
13. Désensibilisation médicamenteuse.....	33
14. Re-sensibilisation .....	34
15. Conséquences économiques à échelle personnelle ou de santé publique .....	35
5. Take home messages .....	37
6. Conclusion .....	38
Références .....	39

## Résumé

La notion d'allergie à la pénicilline est fréquente et ce diagnostic est largement porté à l'excès. Les réactions croisées entre bêtalactamines sont surestimées. Or les bêtalactames figurent dans les traitements antibiotiques les plus sûrs et efficaces. La notion d'allergie limite regrettamment leur utilisation et expose à des adaptations de traitements défavorables, plus onéreux, pourvoyeurs d'effets secondaires et favorisant la sélection de résistances bactériennes, ce qui représente un défi majeur de santé publique.

Derrière cette notion d'allergie se cachent de nombreuses fausses allergies alléguées ou confondues avec des réactions hypersensibilités ou des effets secondaires classiques. Une simple anamnèse permet d'identifier les allergies alléguées à faible risque de vraies allergies qui restent rares. Pourtant cette notion d'allergie est souvent retenue et tenace. Elles sont une source de doutes pour les médecins et inquiétudes injustifiées pour les patients. Ces notions d'allergies représentent un défi fréquent pour les soignants et nécessite une mise au point et prise en charge par différents intervenants.

La réalisation d'un bilan allergologique est nécessaire pour pouvoir trancher et ainsi confirmer ou infirmer cette notion d'allergie. Ce bilan est basé sur une anamnèse détaillée suivie de tests cutanés et de provocation orale. La réalisation du bilan est limitée dans son accessibilité et de nombreux freins tant pour les soignants ainsi que pour les patients sont identifiés. Dans la pratique courante, trop peu d'allergies sont réellement explorées malgré des recommandations claires. De plus en plus d'articles s'intéressent aux alternatives possibles au bilan classique. Le test de provocation orale direct seul est de plus en plus envisagé pour les situations estimées à faible risque, et bien qu'il ne soit pas encore validé, il s'avère prometteur.

## Mots clés

Allergie à la pénicilline auto-déclarée, bêtalactamine, hypersensibilité, tests cutanés, test de provocation orale, médecine générale

# 1. Introduction

## 1. Problématique

J'ai été interpellé, au début de ma pratique, par le nombre de patients qui se disent allergiques à la pénicilline et la problématique que cela représente pour le médecin généraliste. Cette notion d'allergie soulève de nombreuses questions pour le médecin traitant et les patients. Est-il nécessaire de confirmer ou pas cette allergie ? Faut-il adapter le traitement en cas de notion d'allergie à la pénicilline ou oser prendre ce risque et faire ainsi la preuve par la clinique de cette allergie ? Que nous disent les recommandations à ce sujet ? Que proposent les guidelines pour la prise en charge adéquate en médecine générale ?

Comment se positionner face à cette problématique de façon à ne pas banaliser ni surdiagnostiquer ou surestimer les risques ? J'ai décidé d'interroger la littérature pour tenter d'apporter des éléments de réponses à ces questions ainsi que la place du bilan en allergologie afin d'infirmier ou valider l'allergie reportée par les patients au cabinet.

Voici mon analyse de la littérature sur le sujet.

## 2. Objectif

J'ai souhaité m'intéresser aux réponses apportées par la littérature pour les médecins généralistes face à la notion d'allergie à la pénicilline. Faire l'état des connaissances et des implications proposées et applicables pour la pratique courante en première ligne.

Pour débiter il me semble important d'apporter quelques définitions sur les thèmes importants qui seront abordés dans ce travail.

### 3. Définitions

**Allergie** : État de sensibilité spécifique, pathologiquement exagérée, à une substance antigénique, se manifestant après au moins deux contacts avec ledit antigène (2). L'allergie est une modification de la capacité de réaction immunitaire déclenchant une réponse immunitaire spécifique et pathologique disproportionnée contre des allergènes étrangers. Cette réaction immunitaire exagérée individuelle touche environ 20% de la population et est constatée en augmentation constante dans les pays industrialisés (7). Certaines sources vont même jusqu'à estimer entre 25 et 30% de la part de la population allergique (8). L'allergie se caractérise par un dérèglement du système immunitaire avec perte de tolérance aux allergènes. Les principaux allergènes rencontrés sont (7) :

- Les pneumallergènes (pollens de fleurs, spores et moisissures, excréments des acariens, phanères d'animaux)
- Les médicaments (antibiotiques, AINS<sup>1</sup>, sérums, produits de contraste radiologiques),
- Les trophallergènes (œufs, lait de vache, poissons et crustacés, céréales, soja, noix et fruits à coque, chocolat, légumes secs, agrumes, tomates, fraises, conservateurs et colorants)
- Les venins d'insectes (principalement guêpes et abeilles)
- Le latex
- Métaux pour les allergies de contact (nickel, chrome).

La réaction allergique est seulement déclenchée en cas d'exposition à l'allergène et dans un contexte de prédisposition individuelle. La complication reste la réaction anaphylactique sévère pouvant mener au choc anaphylactique.

**Allergie à la pénicilline** : L'allergie à la pénicilline est une allergie médicamenteuse et peut s'exprimer de différentes façons. Les réactions dangereuses restent les réactions immédiates IgE médiées (type I) et peuvent donner lieu à un choc anaphylactique. Les réactions mortelles restent extrêmement rares (4).

---

<sup>1</sup> Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**Pénicilline** : Membre d'un vaste groupe d'antibiotiques à action bactéricide, dont les premiers ont été obtenus à partir d'un champignon ascomycète, *Penicillium notatum*, et par la suite d'autres champignons du genre *Penicillium* composé de plus de 150 espèces. Découverte fortuite et décrite par Alexander Fleming en 1928, il faudra attendre 1939 pour que Howard Florey et Ernst Chain puissent isoler et purifier la molécule. Rendue ainsi utilisable, les premiers essais furent réservés à un usage militaire en temps de guerre. Ces découvertes valurent aux trois chercheurs le prix Nobel de médecine de 1945 (1).

Les pénicillines possèdent un noyau chimique commun, l'acide 6-aminopénicillanique, qui par différentes substitutions, donne naissance aux différentes pénicillines. Elles sont classées selon leur origine, leur résistance aux acides (qui conditionneront leur possible utilisation par voie orale), leur spectre d'activité et leur résistance à la bêta-lactamase ou à la pénicillinase (activité vis-à-vis des germes produisant cette enzyme, pénicillines anti-staphylococciques) (2).

Leur mode d'action est bactéricide par action de rupture de paroi cellulaire spécifique à certaines bactéries. L'antibiotique se lie aux enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane, constituant important de la paroi bactérienne. Cette action peut être inactivée par les bactéries résistantes produisant des enzymes bêta-lactamases (3). L'ajout d'un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases permet d'éviter cette inactivation par les  $\beta$ -lactamases. On constate malheureusement une prévalence toujours accrue de nouvelles  $\beta$ -lactamases qui ne peuvent pas systématiquement être inactivées par les inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases actuellement disponibles. Cela pose actuellement de sérieux problèmes vis-à-vis des résistances acquises pour les germes pathogènes hospitaliers. La diffusion de ces germes en dehors du milieu hospitalier est aussi en augmentation constante (4).

Comme nous le verrons plus bas, les pénicillines restent les antibiotiques de premier choix dans de nombreuses infections, aussi bien pour la pratique ambulatoire qu'en milieu hospitalier (4). La pénicilline V (Peni-Oral®), historique mais toujours décrite comme référence dans de nombreux articles a été récemment retirée du marché et n'est pas disponible en prescription magistrale. Bien qu'elle reste la référence comme traitement de l'angine aigue lorsqu'une antibiothérapie s'avère nécessaire, le céfadroxil (céphalosporine de première génération) constitue actuellement l'alternative de premier choix (4). De même, il n'existe plus de spécialité à base d'oxacilline. Les pénicillines sont des antibiotiques largement utilisés durant la grossesse et bien que passant en petite quantités dans le lait maternel, le traitement reste indiqué et accepté durant l'allaitement (3).

#### 4. Grandes étapes et découvertes concernant les pénicillines (5)

1928	Découverte de la pénicilline
1940	Usage des pénicillines réservé à des fins militaires
1941	Débuts de l'utilisation courante des pénicillines
1941 - 1947	Description des premières réactions cutanées et généralisées inhabituelles
1944 - 1946	Premiers cas de tests cutanés positifs pour la pénicilline
1948 - 1949	Premiers cas de réactions anaphylactiques à la pénicilline
1950	Débuts de l'usage de réactifs à la pénicilline pour les tests cutanés
1960	Découverte de l'implication de facteurs sérologiques dans l'allergie à la pénicilline
1960	Premiers cas suggérant une réaction croisée entre céphalosporines et pénicillines
1967	Découverte de l'immunoglobuline E (IgE)
1972	Introduction de l'amoxicilline dans la pratique courante
1960 – 1990	Tests cutanés, combinés avec un test de provocation orale pour la pénicilline, validés avec plusieurs études qui évaluent une forte valeur prédictive négative
1990	Description de réactions croisées au sein de bêtalactamines
1990	Description de réactions aux tests cutanés à la pénicilline déclinant dans le temps
1995	Première description d'allergie spécifique à l'acide clavulanique
2008	Déterminants majeurs et mineurs des réactifs pour la pénicilline commercialisés et disponibles pour effectuer des tests en routine
2010	Premiers rapports sur l'impact de santé publique lié au surdiagnostic d'allergie à la pénicilline
2010	Premiers tests de provocation orale d'emblée chez les enfants sans tests cutanés préalables
2012	Premiers rapports sur l'impact de la notion d'allergie à la pénicilline sur le bon usage des agents antimicrobiens
2013	Premiers rapports faisant mention du terme « penicillin allergy de-labeling »
2016 - 2018	De plus en plus d'articles réévaluent à la baisse les allergies croisées entre pénicilline et céphalosporine
2016 - 2018	Mesure de l'impact du diagnostic adéquat d'allergie à la pénicilline au moment d'instaurer un traitement
2017	Mesure de l'impact du surdiagnostic d'allergie à la pénicilline sur les résistances aux antibiotiques
2017 - 2018	Recul sur les données de test de provocation orale chez les enfants à bas risque
2018	Mesure de l'impact de la notion d'allergie pour la prise en charge d'infections post chirurgicales

## 5. Principales indications courantes des pénicillines

Les pénicillines sont les antibiotiques les plus prescrits au monde et ce en raison de leur efficacité, faible coût, disponibilité et peu d'effets secondaires (6).

Principales indications en pratique ambulatoire de pénicilline (3) :

- Pénicilline G :
  - Syphilis primaire, secondaire et latente
- Amoxicilline :
  - Pneumonie communautaire acquise et exacerbation de BPCO <sup>2</sup>
  - Infections urinaires
  - Otite moyenne aiguë
  - Rhino-sinusite aiguë
  - Abscess dentaire
  - Maladie de Lyme (bien que la doxycycline reste le premier choix)
  - Eradication d'*Helicobacter pylori* (comme l'un des constituants du schéma thérapeutique)<sup>3</sup>
  - Prophylaxie d'endocardite
- Flucloxacilline :
  - Infections cutanées : cellulite et abcès
  - Mastite puerpérale
- Amoxicilline + acide clavulanique
  - Pneumonie et exacerbation de BPCO (en cas de comorbidité, fausse déglutition ou immunosuppression)
  - Diverticulite non compliquée
  - Rhino-sinusite aiguë
  - Otite moyenne aiguë
  - Surinfection de plaies par morsure ou en prophylaxie si atteinte des mains ou du visage
- Témocilline
  - Infections bactériennes documentées et compliquées, en hospitalisation et sur base de l'antibiogramme
- Pipéracilline + tazobactam
  - Infections sur germe supposé résistant, en hospitalisation

---

<sup>2</sup> Bronchopneumopathie chronique obstructive

<sup>3</sup> Schéma thérapeutique de quadrithérapie : 2 fois par jour durant 10 jours : IPP (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg) associé à amoxicilline 1 g, métronidazole 500 mg et clarithromycine 500 mg (4)

## 6. Types de réactions allergique

Bien que des recoupements soient possibles, on distingue classiquement 4 types de réactions allergiques décrites par Gell et Coombs (7).

Type de réaction	Manifestations cliniques	Médiateur
I. Réaction de type immédiat	Urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke, angio-œdème, anaphylaxie, choc.	IgE (IgG)
II. Réaction de type cytotoxique	Fièvre isolée, atteinte hématologique, cytotoxicité, cytopénie, anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie	IgG et complément, IgM
III. Réaction à complexe immun (phénomène d'Arthus)	Prurit, érythème, maladie sérique, vascularite allergique, urticaire, arthrites et adénopathies.	IgG, IgM, dépôts de complexes immuns
IV. Type à médiation cellulaire (réaction retardée)	Exanthème maculo-papuleux, dermatite de contact, photo allergie, DRESS <sup>4</sup> , toxidermies : SJS <sup>5</sup> , NET <sup>6</sup> , pustulose	Lymphocytes T

## 7. Réaction anaphylactique

Type de réaction allergique variable et potentiellement grave avec différents degrés d'atteinte et pouvant mener en choc. Quatre degrés de sévérités sont décrits selon Müller (7) :

- Degré 1 : œdème, érythème, urticaire, prurit
- Degré 2 : idem + nausées, vomissements, bronchospasme débutant, tachycardie et chute de pression artérielle
- Degré 3 : idem + état de choc, bronchospasme sévère, coma
- Degré 4 : arrêt cardio-respiratoire.

<sup>4</sup> Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)

<sup>5</sup> Syndrome de Stevens-Johnson

<sup>6</sup> Nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell)

## Traitement en cas d'urgence

Il convient de rappeler le traitement du choc anaphylactique en cas d'urgence. Les réactions anaphylactiques sont dangereuses car potentiellement fatales. La survenue d'une réaction anaphylactique doit être considérée comme une urgence, et il convient d'appeler les services de secours au numéro 112 (4). L'adrénaline (épinéphrine) constitue la base du traitement en cas de réaction anaphylactique. L'administration intramusculaire au niveau de la face latérale de la cuisse est à préférer à l'administration sous-cutanée en raison d'une meilleure absorption en cas d'hypotension. Une injection intraveineuse est réservée aux équipes spécialisées et sous monitoring cardiaque (4).

L'adrénaline est disponible en Belgique sous forme d'ampoules de 1 ml avec 0,4 mg, 0,8 mg ou 1 mg d'adrénaline et en seringues auto-injectables de différents dosages prédéfinis (Epipen©) qui présentent l'avantage d'être disponibles pour les patients prédisposés.

La dose d'adrénaline à injecter est de 0,01 mg/kg (9), avec maximum 0,5 mg et correspond aux posologies suivantes, en fonction de l'âge, d'une solution 1/1.000 (c.-à-d. 1 mg/ml) (4) :

- Adulte et enfant âgé de plus de 12 ans (> 40 kg) : 0,5 mg
- Enfant 6-12 ans (20-40 kg) : 0,3 mg
- Enfant âgé de moins de 6 ans (< 20 kg) : 0,15 mg

La dose peut être répétée après 5 minutes en l'absence d'une amélioration clinique suffisante.

L'administration d'un corticostéroïde, en injection intraveineuse ou, si celle-ci est difficile, par voie intramusculaire, p.ex. de l'hydrocortisone (250 mg) ou de la méthylprednisolone (125 mg ; chez l'enfant : 2 mg/kg), permet de raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et d'éviter une aggravation ultérieure. L'effet maximal n'apparaît cependant qu'après plusieurs heures (4).

Des  $\beta$ 2-mimétiques en inhalation peuvent être utiles en cas de bronchospasme mais ils ne remplacent pas l'adrénaline en cas de bronchospasme sévère (4).

Si la situation est moins grave et que les symptômes se limitent à la peau, l'administration d'adrénaline n'est pas nécessaire et l'administration par voie orale ou intramusculaire d'un corticostéroïde est souvent suffisante, éventuellement en association à un antihistaminique H1 par voie orale ou parentérale (4) (9) (10).

## 2. Méthode de recherche documentaire

### 1. Formulation de la question PICO

Est-il recommandé de proposer un examen de dépistage pour confirmation diagnostique d'allergie à la pénicilline chez les patients qui rapportent une notion d'allergie à l'anamnèse ?

- Patient : Patient rapportant une notion d'allergie à la pénicilline à l'anamnèse
- Intervention : Proposer un examen de dépistage
- Comparaison : Ne rien faire
- Outcome : Confirmer ou infirmer la notion d'allergie à la pénicilline

### 2. Mots clés

Les termes utilisés pour la recherche en français sont retenus à partir du thésaurus bilingue du MeSH (Medical Subject Headings) de référence dans le domaine biomédical de l'inserm (11) :

- *Allergie / Réaction allergique* (identifié C20.543 dans l'arborescence) soit en anglais : Hypersensitivities / Allergy / Allergies / Allergic Reaction / Allergic Reactions / Reaction, Allergic / Reactions, Allergic /
- *Pénicilline* (identifié D010406 dans l'arborescence) soit en anglais : *Antibiotics, Penicillin / Penicillin Antibiotics / Penicillin.*

### 3. Critères de tri

J'ai décidé pour cette recherche de retenir les articles dans le champ d'application en médecine générale avec une date de publication à partir des années 2000 en anglais et français. Les critères de sélection appliqués retiennent les articles qui s'intéressent à la planification de prise en charge et détermination des méthodes diagnostiques de l'allergie à la pénicilline. Les articles sélectionnés seront synthétisés et classés dans une grille comparative des thèmes abordés et des réponses apportées ou proposées.

### 3. Résultats

Centralisation de la recherche de base via le CDLH (CEBAM Digital Library for Health) :

- Etudes primaires via moteurs de recherche : CDLH - LiSSA - PubMed – Tripdatabase - CISMéF
- Guide pratique de clinique recensés via Ebpracticenet - Dynamed
- Recherche complémentaire et comparaison avec différentes autres sources : revue Prescrire, CBIP, SSMG, différents articles retenus issus de littérature grise.

Etudes retenues via moteurs de recherche :

- PubMed :
  - allergy and penicillin : 2452 résultats dont 691 publiés il y a moins de 20 ans et 135 reviews.
  - allergy and penicillin and general practice : 12 résultats. 5 articles retenus :
    - Allen H, Vazquez-Ortiz M, Murphy A et al. De-Labeling Penicillin-Allergic Children In Outpatients Using Telemedicine: Potential To Replicate In Primary Care. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020.(12)
    - Narayan P, Rupert E. Skin Testing before Antibiotic Administration - Is there a Scientific basis? *J Assoc Physicians India*. 2019, Vol. 67, 8 : 63-65. (13)
    - West R, Smith J, Pavitt S, et al. ‘Warning: allergic to penicillin’: association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 1;74 (7) : 2075-2082, 2019. (14)
    - Soria A, Autegarden E, Amsler E et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin. *Annals of Medicine*. 49 : 8, 710-717, 2017. (15)
    - Apter A, Kinman J, Bilker W, et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol*. 113 (4) : 764-70, 2004. (16)

- LiSSA :
  - allergie et pénicilline : 276 résultats dont 84 publiés il y a moins de 20 ans et 17 revues de littérature. 2 articles retenus :
    - Amsler E, Soria A. Allergies aux bêtalactamines. *La Revue de médecine interne*. 38 (11) : 737-748, 2017.(17)
    - Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, et al. Allergie aux bêtalactamines: mythe et réalités. *Médecine et maladies infectieuses*. 39 (5) : 278-287, 2009. (18)
  - allergie et pénicilline et médecine générale : 4 résultats. 1 article retenu.
    - Branellec A, Thomas M, Fain O, et al. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée. *La Revue de médecine interne*. 29 (4): 271–276, 2008. (19)
  
- CDLH : allergie pénicilline : 57 résultats. 1 article retenu.
  - Liippo J, Lammintausta K. Hypersensibilité médicamenteuse. *ebpracticenet*. [En ligne] 31 05 2017. [Citation : 05 03 2020.] <https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00296#>. ebm00296(014.003). (20)
  
- Tripdatabase :
  - allergy and penicillin : 1820 résultats dont 1676 publiés il y a moins de 20 ans. 18 articles retenus :
    - Li, Wei. Record No. T205236, Penicillin Allergy. *DynaMed*. [En ligne] EBSCO Information Services., 04 12 2018. [Citation : 07 03 2020.] <https://www.dynamed-com.gateway2.cdllh.be/condition/penicillin-allergy>. (21)
    - Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy : A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7 (7) : 2163-2170, 2019. (22)
    - Kuruvilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low

risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc.* 1; 40 (1) : 57-61, 2019. (23)

- Shenoy ES, Macy E, Rowe T et al. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 15 ; 321 (2) : 188-199, 2019. (24)
- Anterasian CM, Geng B. Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population. *Allergy Asthma Proc.* 1; 39 (4) : 305-310, 2018. (25)
- Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA.* 4; 318 (1) : 82-83, 2017. (26)
- du Plessis T, Walls G, Jordan A et al. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1 ; 74 (5) : 1438-1446, 2019. (27)
- Li J, Shahabi-Sirjani A, Figtree M et al. Safety of direct drug provocation testing in adults with penicillin allergy and association with health and economic benefits. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 23 (5) : 468-475, 2019. (28)
- Krishna M, Misbah S. Is direct oral amoxicillin challenge a viable approach for 'low-risk' patients labelled with penicillin allergy? *J Antimicrob Chemother.* 1 ; 74 (9) : 2475-2479, 2019. (29)
- Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT et al. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy.* 75 (2) : 273-288, 2020. (5)
- Vyles D, Adams J, Chiu A, et al. Symptoms, Allergy Testing in Children With Low-Risk Penicillin Allergy. *Pediatrics.* 2017, Vol. 140 (2). (30)
- Mattingly T, Fulton A, Lumish R, et al. The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6 (5) : 1649-1654, 2018. (31)
- Pongdee T, Li JT. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. *Mayo Clin Proc.* 93 (1) : 101-107, 2018. (32)
- Wanat M, Anthierens S, Butler CC, et al. Patient and Prescriber Views of Penicillin Allergy Testing and Subsequent Antibiotic Use: A Rapid Review. *Antibiotics (Basel).* 6 ; 7 (3), 2018. (33)
- Vyles D, Chiu A, Routes J, et al. Antibiotic Use After Removal of Penicillin Allergy Label. *Pediatrics.* 141 (5), 2018. (34)

- Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 121 (5) : 523-529, 2018. (35)
  - Su T, Broekhuizen BDL, Verheij TJM, et al. The impact of penicillin allergy labels on antibiotic and health care use in primary care: a retrospective cohort study. *Clin Transl Allergy.* 7 ; 7 : 18, 2017. (6)
  - Blumenthal K, Wickner P, Hurwitz S, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *J Allergy Clin Immunol.* 140 (1) : 154-161, 2017. (36)
- CISMéF : allergie pénicilline : 12 résultats. 4 articles retenus :
    - Jörg L, Frickera M, Helbling A. Une allergie qui n'en est souvent pas une allergie à la pénicilline. *Forum Med Suisse.* 17 (10) : 236-240, 2017.(37)
    - Robitaille G, Karam F. Outil d'aide à la décision en cas d'allergie à la pénicilline. INESSS. [En ligne] 2017. [Citation : 12 03 2020.] [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS\\_Outil\\_aide\\_decision\\_Allergie\\_penicilines.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Outil_aide_decision_Allergie_penicilines.pdf). (38)
    - Dutitre C. L'allergie à la pénicilline, attitude pratique et conséquences : enquête auprès des médecins généralistes de la Somme. s.l. : DUMAS Université de Picardie Jules Verne, 2016. dumas-01396603. (1)
    - Comte D, Petitpierre S, Bart P.A, et al. Allergie aux  $\beta$ -lactamines. *Rev Med Suisse.* 8 : 836-842, 2012. (39)

Au total 31 articles sont sélectionnés pour analyse systématique, 8 articles en français et 23 en anglais.

J'ai choisi de regrouper les différentes publications sélectionnées en fonction du thème abordé pour en faciliter l'analyse et la comparaison. Je retiendrai les 5 grands thèmes suivants :

- a. Documents d'informations générales sur l'allergie à la pénicilline (5 articles)
- b. Études de points spécifiques qui documentent ces informations générales (3 articles)
- c. Procédures pour la pratique courante, algorithmes de prise en charge pour les décisions cliniques (9 articles)
- d. Le test de provocation orale (6 articles)
- e. Recul pour mise en perspective, système de santé, organisation des soins et santé publique (8 articles)

## 4. Analyse des résultats et discussion

### 1. Epidémiologie

Tous les articles s'accordent à dire que la prévalence de l'allergie à la pénicilline, bien que non connue, est surévaluée par les patients. Environ un patient sur dix se dit allergique et seulement environ 10% de ces patients le sont réellement. La notion d'allergie est souvent déclarative, basée sur des événements de nature non allergique, décrite dans l'enfance, à faible risque, ou encore des potentielles vraies allergiques estompées avec le temps.

La prévalence de la notion d'allergie à la pénicilline est plus grande en milieu hospitalier et estimée alors entre 10% et 20% (23) (21) (29). Ce phénomène concerne particulièrement les services d'oncologie et hématologie (5). Une étude déclarative transversale française, retenue dans la recherche de littérature, et menée à large échelle, estime le taux d'antécédent déclarés d'allergie à la pénicilline dans la population ambulatoire à 9.4%, ce qui conforte la position et correspond aux estimations fréquemment avancées dans la littérature, communément admise (19).

Cette allergie fait rarement l'objet d'une investigation. L'hypersensibilité aux bêtalactamines représente la cause la plus fréquente des réactions médicamenteuses avec jusque 25 à 45% de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux décrits (18).

Ces chiffres se vérifient aussi pour la population pédiatrique avec une évaluation à environ 10% d'allergiques déclarés par les parents et une allergie réelle estimée à environ 1% (17). La plupart des éruptions survenant lors d'un traitement antibiotique seraient liées au contexte infectieux. Une infection virale sous-jacente peut expliquer les symptômes ou jouer un rôle de cofacteur dans la réaction (17).

La pénicilline G a été longtemps considérée comme la bêtalactamine la plus pourvoyeuse de réactions allergiques. Les données récentes suggèrent que l'amoxicilline serait de plus en plus impliquée, ce qui s'explique principalement par une inversion de tendance de prescription (18).

## 2. Prédipositions

L'origine ethnique ou phénotype n'affectent pas l'incidence de survenue des réactions mais les polymorphismes génétiques ainsi que les antécédents d'allergies médicamenteuses représentent des facteurs de risque (37). Certains allèles du système HLA<sup>7</sup> sont plus fréquemment associés aux allergies médicamenteuses. En ce qui concerne les pénicillines, la réaction allergique avérée à la flucloxacilline est associée à l'HLA -B\*57:01 et pour l'amoxicilline à l'HLA DRB1\*15:01 (26). Ces particularités n'ont pas d'implication en matière de dépistage car la VPP<sup>8</sup> est estimée < 1% (26).

Une réaction allergique peut toujours se reproduire à chaque réexposition et s'avère souvent alors majorée (20). A l'inverse, l'atopie, les allergies alimentaires ou encore les antécédents familiaux d'allergies médicamenteuses ne sont pas corrélés et ne prédisposent pas à des réactions médicamenteuses (38). Certains facteurs comme l'asthme, l'eczéma ou l'allergie à d'autres médicaments semblent statistiquement associés à l'allergie à la pénicilline (19). Cette affirmation ressort dans plusieurs études mais reste à nuancer, il s'agirait plutôt d'un biais, et nous ne pouvons pas confirmer qu'il s'agisse de véritables facteurs de risques.

Bien que les épisodes soient plus fréquemment rapportés dans la tranche d'âge de 20 à 50 ans, ils concernent et touchent aussi les extrêmes de l'âge (18) et légèrement plus souvent les femmes (14) (19) (37).

La présence de maladies sous-jacentes (par exemple l'immunodéficience acquise ou encore la mononucléose infectieuse) et le mode d'administration parentéral semblent être prédisposants pour des réactions plus fréquentes et importantes (18). De même certaines pathologies chroniques (mucoviscidose, BPCO, immunodéficience acquise) (38), en exposant à des traitements antibiotiques fréquents, sont plus à risque d'être suspects pour une allergie à la pénicilline. Ceci s'explique par le simple fait de multiplier les cures et donc le risque de voir apparaître un jour des effets secondaires.

La notion d'allergie à la pénicilline est plus souvent rapportée et infligée par le médecin traitant (14).

La plupart des articles insistent sur l'importance d'une anamnèse détaillée de la réaction suspecte et pour résumer, identifient les points suivants comme pertinents et à prendre en considération :

---

<sup>7</sup> Human leukocyte antigen (complexe majeur d'histocompatibilité)

<sup>8</sup> Valeur prédictive positive

- Histoire clinique détaillée de l'épisode
- Maladie préexistante
- Exclure des facteurs confondants (prise concomitante d'autres médicaments et particulièrement AINS, ou réactions alimentaires)
- Antécédent d'allergie connue à d'autres antibiotiques
- Age au moment de la réaction
- Délais d'apparition des symptômes (moins d'une heure ou plusieurs jours)
- Sévérité des manifestations cliniques, critères de gravité (atteinte d'organe ou muqueuse, desquamation cutanée)
- Précisions sur la classe de l'antibiotique, dose, durée et voie d'administration du traitement
- Evolution temporelle de la réaction, traitement nécessaire et la réponse éventuelle au traitement
- Prise en charge urgente, nécessité d'hospitalisation, recours aux soins intensifs

En outre ils insistent sur l'importance de vérifier ou exclure :

- Mise au point allergique par le passé
- Administrations précédentes ou futures possibles d'autres pénicillines
- Actualisation des données dans le dossier médical

### 3. Clinique des réactions

La majorité des réactions présumées allergiques rapportées sont principalement d'ordre cutané mais sont polymorphes ce qui complique le diagnostic. Les principaux types d'atteintes suspectes sont (38) :

- Cutanées : rash maculo-papuleux, bulles, urticaire (récidivante ou chronique), angio-oedème, muguet.
- Digestives : nausées, vomissements, trouble du transit
- Respiratoires : rhinite, dyspnée, bronchospasme
- Hématologiques : adénopathie, cytopénie, éosinophilie
- Atteinte d'organes : néphropathie, hépatite
- Générales : hypotension, hyperthermie, arthralgie diffuse, état de choc

Deux types d'atteintes sont décrites en fonction de la durée avant l'apparition des symptômes. Les réactions immédiates se déclenchent dans l'heure suivant la prise du médicament alors que les réactions tardives surviennent généralement vers dix jours et peuvent apparaître après l'arrêt du traitement (37).

❖ Réaction immédiate :

- Prurit
- Flush
- Urticaire
- Angio-œdème
- Rhinite, conjonctivite
- Dyspnée, bronchospasme
- Hypotension
- Arythmie cardiaque
- Trouble de la conscience

❖ Réaction tardive :

- Macules, papules, pustules, vésicules
- Exanthèmes maculo-papuleux
- Atteinte d'organes (hépatite, néphrite, protéinurie, splénomégalie)
- Fièvre
- Malaise
- Lymphadénopathie
- Cytopénie

#### 4. Stadification du risque d'allergie

Malgré l'absence de définition précise, trois degrés de risques sont fréquemment décrits et utilisés pour la pratique courante (24) :

1. Bas risque : symptômes jugés non allergiques, réactions inconnues ou peu claires et non suggestives de réactions IgE médiées, effets secondaires, antécédents familiaux d'allergie à la pénicilline, prurit isolé, symptômes de plus de dix ans ;
2. Risque modéré : atteintes cutanées (urticaire, rash, prurit) et réactions évocatrices de réactions IgE médiées ;

3. Haut risque : anaphylaxie, tests cutanés positifs, réactions répétées lors de contacts, atteintes cutanées sévères.

## 5. Choc anaphylactique

Il est estimé que le nombre de réactions IgE médiées potentiellement dangereuses s'élève entre 1 à 2 pour 10 000 administrations de pénicilline (37). Le choc anaphylactique est décrit entre 0.0004% et 0.015% des cas (39). D'autres données valident ces résultats, et estiment à 0.005% de cas sévères (21), pour une mortalité portée à 0.02% des cas de réactions anaphylactiques (18).

A l'inverse, le nombre de décès secondaire à une réaction allergique aux bêtalactamines représente 75% des chocs mortels de cause médicamenteuse (18).

## 6. Les principales causes de surestimation d'allergiques autodéclarés

La prévalence exacte reste inconnue et estimée, par manque de moyens diagnostiques objectifs. La notion d'allergie reste souvent vague et ne laisse pas apprécier si l'allergie est probablement liée à une vraie réaction immunitaire potentiellement dangereuse ou liée à un simple effet secondaire sans conséquences futures. La notion d'allergie reportée dans les dossiers médicaux par les soignants est souvent incomplète, peu, mal, voire pas du tout détaillée. Ces données incomplètes ne permettent alors pas aux futurs soignants de poser des choix raisonnables ou conclusions et laissent une incertitude sur la conduite à tenir face à cette notion d'allergie, tout particulièrement quand les patients interrogés par la suite, ne s'avèrent pas capables de fournir de détails sur la réaction décrite.

La mention de notions d'allergies trouve fréquemment son origine depuis la petite enfance. Une étude suggère même que 75% des notions d'allergies à la pénicilline seraient rapportées vers l'âge de 3 ans (5). Ces chiffres sont à contrebalancer par d'autres sources qui définissent la période la plus à risque entre 20 et 50 ans (21) ou encore chez les personnes âgées (14) comme mentionné plus haut. Ces résultats ne sont cependant pas contradictoires car les extrêmes de l'âge sont mentionnés. Cette discordance s'expliquerait par une surestimation des cas chez les enfants. En effet, l'enfance reste une période particulièrement à risque de se voir prescrire des antibiotiques à tort dans le contexte d'infections virales qui n'auraient normalement pas nécessité de traitement antibactérien. Les effets secondaires liés à la prise de médicaments mènent à une incertitude sur la cause sous-jacente à la réaction. Ce doute augmente le risque de considérer ou conclure à tort à

une réaction allergique. Les infections virales sont pourvoyeuses de réactions cutanées qui s'avèrent similaires et fréquemment confondues avec les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (20). L'infection elle-même est pourvoyeuse de manifestations et symptômes cutanés mais également respiratoires sans pour autant qu'il n'y ait d'allergie. Toutes ces raisons exposent logiquement les jeunes enfants à un surdiagnostic d'allergie à la pénicilline.

Dans beaucoup de cas la nature de la réaction incriminée s'avère peu compatible avec des symptômes d'allergie suspecte. Nausées, vomissements, douleur abdominale ou diarrhée isolée sont fréquemment décrits mais correspondent à des effets indésirables courants ou intolérance et auraient pu être banalisés sans risques. Les infections virales sont les causes les plus fréquentes de réactions cutanées dans l'enfance or ces rashes cutanés ou urticaire aigue ne sont pas forcément associés à une allergie. Les parents interrogés rétrospectivement sur les types de symptômes qui ont mené à notifier une possible allergie à la pénicilline chez leur enfant rapporteront dans 75% des cas des symptômes considérés à faible risque de réaction réelle IgE médiée comme un rash non spécifique ou un prurit (5) (34).

On estime que chaque usage de pénicilline chez des patients non allergiques est pourvoyeur d'entre 1 et 2% d'effets secondaires (35). Malheureusement un bon nombre de ces effets secondaires seront considérés à tort comme des nouvelles suspicions d'allergie avec des résultats légèrement variables en fonction du sexe, estimés à 1.11% par exposition chez l'homme ainsi que 1.45% chez la femme (35) et entre 0.18% à 2% pour d'autres sources (16). Ces résultats dépendent de la définition de suspicion d'allergie car en répétant l'analyse avec une acceptation de définition plus large de la notion d'allergie à la pénicilline, cette même étude réestime le risque porté de 0.18 à jusque 9% (16). Ceci met bien en évidence l'absence de consensus sur la définition de cas suspect d'allergie non seulement pour les patients mais aussi pour les professionnels, et limite l'interprétation et comparaison des différentes études en fonction des critères d'inclusion et de considération pour la notion d'allergie.

Une des causes de surestimation de l'allergie à la pénicilline est une définition trop large de l'allergie à la pénicilline.

Une dernière cause étonnante de surdiagnostic d'allergies à la pénicilline est expliquée par sa disparition au cours du temps. En effet, une allergie avérée réelle peut s'estomper et se résoudre dans le temps. Nous y reviendrons plus bas en détail mais il est estimé que plus de la moitié des patients allergiques ne le seront plus après 10 ans (38).

Réactions fréquemment rapportées sans lien avec un allergie :

- Exanthème viral
- Interaction entre virus et médicaments, fréquemment EBV<sup>9</sup> et amoxicilline ou ampicilline dont le mécanisme exact est inconnu (20)
- Exanthème bénin à la pénicilline
- Effets secondaires mineurs non allergiques
- Histoire familiale d'effets secondaires à la pénicilline
- Peur du médicament

## 7. Impact de la notion d'allergie à la pénicilline

Paradoxalement la notion d'allergie peut être considérée comme un facteur de risque. Bien que le but en notifiant une allergie soit de protéger le patient d'effets secondaires et d'augmenter la sécurité des soins, la réalité est toute autre. En effet, tous les articles s'accordent sur le fait qu'être étiqueté à tort d'allergique est préjudiciable pour le patient ainsi que pour le système de soins de santé. Le recours alors plus fréquent à des alternatives thérapeutiques s'avère plus coûteux, pourvoyeur d'effets indésirables ou échecs de traitements et expose inévitablement à une perturbation et altération de la flore bactérienne, favorisant l'émergence de résistances (MRSA<sup>10</sup>, VRES<sup>11</sup>, Clostridium difficile) par pression de sélection. Le principal impact en cas de notion d'allergie à la pénicilline est l'adaptation dans la prescription de traitement antibiotique (6). Une étude rétrospective britannique à très large échelle évalue les adaptations suivantes sur base du calcul du risque relatif (RR) en comparaison aux prescriptions antibiotiques en l'absence de notion d'allergie à la pénicilline (14) :

- Clindamycine (RR 5.47)
- Macrolides (RR 4.03)
- Quinolones (RR 2.10)
- Céphalosporines (RR 2.05)
- Tétracyclines (RR 1.91)
- Triméthoprim (RR 1.04)
- Nitrofurantoïne (RR 1.09)
- Pénicillines (RR 0.15)

---

<sup>9</sup> Epstein-Barr Virus

<sup>10</sup> Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, (soit Staphylococcus aureus résistant à la méticilline : SARM)

<sup>11</sup> Vancomycin-resistant Enterococcus species (soit Entérocoque résistant à la vancomycine)

Le nombre total de cures antibiotiques est majoré entre 5% et 36% par an pour les patients avec suspicion d'allergie à la pénicilline (14) (6) et estimé à 19% par année et par patient (6). Les patients suspectés d'allergie consultent plus fréquemment leur médecin traitant (6) et courent un risque majoré de se voir prescrire une nouvelle antibiothérapie à 28 jours (RR 1.32), de contracter une infection à MRSA (RR 1.90) et de décès à 1 an (RR 1.08) (14).

Pour résumer, les principaux préjudices associés à une notion d'allergie sont (5) :

- Augmentations d'effets secondaires
- Coûts de traitements augmentés
- Durée de traitement augmentée
- Acquisition d'infections à germes multi-résistants
- Augmentation du risque d'infections nosocomiales
- Augmentation de la durée des hospitalisations
- Augmentation des réadmissions en milieu hospitalier
- Taux de mortalité augmenté

A l'inverse une allergie vraie non connue est dangereuse et expose à une réaction potentiellement sévère. L'enjeu d'un diagnostic objectif et étayé est double, d'une part pour ne pas priver le patient d'une molécule sûre, bien maîtrisée, et peu coûteuse s'il s'avère qu'il puisse la tolérer et, d'autre part, ne pas réexposer le patient avec une allergie si elle avait pu être confirmée.

Pourtant la plupart des patients avec une allergie à la pénicilline alléguée ne se voient pas proposer de mise au point pour en déterminer la véracité ou persistance (24). Un article de revue de littérature s'intéresse à la question et rapporte que la pratique courante en Inde, à la fois dans les hôpitaux privés et pour la médecine classique, est de proposer même en l'absence de suspicion d'allergie médicamenteuse, des tests cutanés préalablement à toute prise d'antibiotique (13). Cette pratique, bien que non basée sur des recommandations scientifiques, s'est imposée comme la norme là-bas, et, qui plus est, considère son absence comme de la négligence de la part du praticien (13).

## 8. Le bilan allergologique

Le bilan permet de trancher en cas de suspicion d'allergie à la pénicilline. Il est classiquement composé de tests cutanés suivi d'un test de provocation orale de confirmation.

- **Tests cutanés** (prick test et tests intradermiques et patch test) sont les méthodes diagnostiques les plus sensibles et sûres (18). La sensibilité est évaluée entre 96 et 99% pour les réactions immédiates et la spécificité entre 50 et 62% (18). Ces données sont contrebalancées par d'autres estimations qui évalueraient la sensibilité des tests cutanés à environ 70% pour les réactions immédiates et entre 10 et 30% pour les réactions tardives (37) en concluant qu'un test cutané négatif ne permet pas d'exclure une allergie. Une étude avec pour objectif de déterminer la valeur prédictive négative (VPN) des tests cutanés chez les enfants, estime la VPN pour les réactions immédiates à la pénicilline à 98% et estime approcher les 100% chez les adultes (25). Ces résultats sont corrélés par d'autres sources estimant la VPN chez l'adulte >99% (21), mais la première étude conclut que malgré une excellente VPN, la place des tests cutanés chez les enfants reste limitée aux cas suspects et réactions sévères. En conclusion, il est proposé et recommandé d'effectuer un test de provocation orale d'emblée pour certains enfants sélectionnés et jugés à faible risque.

La fréquence de survenue de réactions systémiques varie entre 0.1 à 2% chez les patients avec simple histoire d'allergie et grimpe entre 0.7 et 9.4% chez les patients dont les tests sont positifs (18). Le recul est jugé suffisant pour garantir des tests cutanés anodins et sans gravité. Les tests cutanés peuvent être réalisés sans risque chez la femme enceinte ou chez les patients en attente de greffe d'organe (21). Les articles s'accordent à dire que ces tests doivent être cependant réalisés en milieu hospitalier et par des équipes spécialisées, pouvant prendre en charge un choc anaphylactique rapidement si nécessaire, ce qui peut sembler contradictoire compte tenu de nombreuses données qui se veulent très rassurantes quant à l'innocuité des tests.

- **Les tests biologiques** : quantification des IgE aux bêtalactamines par les techniques immuno-enzymatiques. Ces tests peuvent être utiles pour identifier les faux négatifs à l'exploration cutanée. Le gros avantage de cette méthode d'exploration est l'absence de risque pour le patient. Leurs limites sont une perte de sensibilité et un coût jugé important. Cette limite est à relativiser si le test permet d'éviter des séjours hospitaliers. Son usage reste limité aux situations particulières quand les tests cutanés ne sont pas réalisables (grossesse, eczéma atopique, poussée d'urticaire, traitement par bêtabloquants ou antihistaminiques) (1).

Plusieurs méthodes existent :

- RAST<sup>12</sup> et FEIA<sup>13</sup> orientés contre des IgE spécifiques. L'utilisation de cette technologie pour le diagnostic d'allergie reste limitée car disponible pour seulement un nombre restreint de molécules et avec une sensibilité limitée à 45% (32) ou encore estimée entre 40 à 74% (18), pour une spécificité entre 85 et 100% (18).
  - Etude des médiateurs de l'inflammation (histamine et tryptase). Leur quantification n'a de valeur diagnostique que pendant la phase aiguë de la réaction d'hypersensibilité.
  - Test d'activation des basophiles : étude par cytométrie de flux des IgE ou de son récepteur de surface cellulaire CD63. Sa sensibilité est estimée entre 22 et 55% avec une spécificité entre 79 et 96% (17).
  - Test de transformation lymphocytaire : évaluation de la prolifération de cellules T vis-à-vis du médicament testé. Explore l'activation des leucocytes via cytométrie de flux. Examen prometteur, mais actuellement non effectué en routine, et imité dans l'exploration des réactions d'hypersensibilité retardée uniquement. Sa sensibilité est estimée entre 58 et 88.8% et spécificité entre 85 et 100% (18).
- **Le test de provocation orale** reste le moyen le plus fiable de trancher dans les cas douteux, bien que sa réalisation ne soit pas sans risque. De nombreux articles s'interrogent sur la faisabilité, en pratique ambulatoire, de ces tests dans les cas peu suspects et peu probables, dans le but de pouvoir exclure la notion d'allergie. Actuellement cette exploration reste sous contrôle hospitalier, permettant la surveillance par une équipe formée et disposant des équipements de réanimation nécessaires et avec le consentement du patient (38). Le recours au test de provocation médicamenteuse a pour objectif d'innocenter la bêtalactamine incriminée plutôt que d'en confirmer la responsabilité, et s'avère positif dans 1.6% des cas suspects avec tests cutanés négatifs (21). Il consiste à administrer par voie systémique la molécule suspecte ou par défaut une aminopénicilline si le médicament incriminé est inconnu. Les prises se font à intervalle fixe et posologies croissantes jusqu'à une titration correspondant à la posologie thérapeutique quotidienne (18).

---

<sup>12</sup> Radio-Allergo-Sorbent Assay Test

<sup>13</sup> Fluorescent Enzyme Immuno Assay

- Les principales indications en pratique courante seront (17) :
  - Exclure une hypersensibilité médicamenteuse dans les situations peu évocatrices ;
  - Exclure une allergie croisée pour valider une alternative médicamenteuse fiable en cas d'hypersensibilité à une molécule de même classe ;
  - Etablir un diagnostic en cas de tests négatifs ou non concluants.

## 9. Méthodes relatives au bilan d'allergie

### Chronologie du bilan

La période optimale pour effectuer le bilan allergologique est estimée entre six semaines et six mois après l'épisode de réaction allergique présumée (18) (37). Les diverses études suggèrent que les explorations ne doivent pas être débutées trop tôt pour exclure les réactions de sensibilisations, non pathogènes et transitoires, de décours immédiat à l'exposition médicamenteuse, soit au plus tôt après 4 à 6 semaines (39). A l'inverse un examen à distance de l'épisode risque d'exclure à tort une allergie par négativation des tests cutanés. En effet, la sensibilité du test diminue au cours du temps (37). Dans le cas de l'hypersensibilité retardée, bien que l'on manque actuellement de recul suffisant pour pouvoir l'affirmer, on estime que la réaction est durable, et peut être détectée jusqu'à plusieurs années après l'événement. L'allergie confirmée peut se résoudre dans le temps. Il est estimé que plus de la moitié (38), et jusque 80% des patients ne seront plus allergique après une décennie (24) (39). Il reste préférable d'effectuer le bilan dans un délai de quelques années pour conserver des données anamnestiques fiables (18). Un bilan est indiqué en cas de réactions suspectes, en cas de réactions systémiques sévères ou en cas d'atteinte cutanée étendue. Certaines affections préexistantes comme l'immunodéficience ou les valvulopathies par exemple représentent une indication d'examen compte tenu du recours plus fréquent que d'ordinaire à un traitement antibiotique.

### Modalités du bilan

Le bilan n'est disponible que pour les allergies à réaction immédiate et hypersensibilité retardée modérées, soit de type I et IV modérées selon la classification de Gell et Coombs cfr. supra (28). Les modalités de réalisation du bilan allergique ont été longtemps aléatoires et empiriques (18).

Les tests cutanés représentent l'examen de premier choix. Ce n'est que récemment que les tests cutanés ont été standardisés et définis par d'ENDA<sup>14</sup> et l'EAACI<sup>15</sup> (40) :

- Les prick-tests doivent être effectués tout d'abord et ensuite, seulement en cas de négativité, complétés par des tests intradermiques à concentration progressivement croissante. Les protocoles de dilution sont adaptés à la gravité du tableau initial. Les concentrations maximales adoptées pour les prick-tests et les tests intradermiques sont bien définies.
- Autant que possible la molécule incriminée est testée si elle est connue, sinon l'amoxicilline ou l'association amoxicilline acide clavulanique sont classiquement testées.
- En cas de négativité des tests, un test de provocation orale est alors proposé au patient.

Outre la pénicilline soupçonnée en cause, des déterminants communs de pénicillines séparés en déterminants majeurs (pénicilloyl-polysysine) et mineurs (minor déterminant mixture) peuvent être testés. Dans la pratique courante, les tests cutanés se limitent souvent aux déterminants majeurs jugés fiables seuls (25). Cette affirmation peut être confirmée par une très faible différence de VPN entre les deux types de tests. La VPN des tests utilisant uniquement le déterminant majeur est estimée à > 95%, et > 97% en utilisant une association des deux déterminants (21). Malgré cette faible différence, d'autres sources recommandent malgré tout d'utiliser d'emblée les déterminants majeurs et mineurs lors des tests cutanés pour une fiabilité maximale (21) (32). Les études précisent les déterminants utilisés dans leur protocole mais des différences sont constatées, ce qui complique la comparaison des résultats et peut expliquer une partie des discordances dans les conclusions.

Si l'accident est ancien, les tests peuvent être réitérés avant réalisation du test de provocation orale. En cas de positivité, la molécule est contre indiquée et des tests complémentaires réalisés selon le même principe pour déterminer des alternatives thérapeutiques sûres au sein des bêtalactamines.

Dans de rares cas particuliers, une induction de tolérance médicamenteuse peut être proposée. En cas de suspicion d'hypersensibilité retardée, des patch-tests avec la molécule suspectée sont en général réalisés en premier. En cas de négativité des patch-test, des tests de provocation orale et des tests intradermiques sont réalisés s'il existe une forme injectable de la molécule. Les lectures de ces tests sont réalisées au moins 24 heures après leur réalisation. Selon les résultats, un test de provocation orale pourra être proposé si le résultat des patch-tests/ou tests intradermiques à

---

<sup>14</sup> European Network on Drug Allergy

<sup>15</sup> European Academy of Allergy and Clinical Immunology

lecture retardée sont négatifs et que le tableau initial n'était pas une toxidermie sévère. Dans de rares cas, une induction de tolérance peut être proposée. La place des tests sanguins reste encore à définir et ils sont actuellement proposés pour éviter les tests cutanés en cas d'accident très sévère (17). Les tests disponibles actuellement sont décevants et présentent une sensibilité moindre que les tests cutanés. Ils s'avèrent moins pertinents que ce que l'on pourrait espérer (37). Ils gardent cependant une place dans le bilan complémentaire dans des situations confuses ou résultats cutanés douteux ou encore en cas d'impossibilité de tests cutanés (37).

Les tests cutanés ne sont pas interprétables et applicables dans certaines situations. Comme mentionné plus haut, ils ne peuvent être effectués trop tôt et la sensibilité est diminuée en cas d'interférence avec certains traitements médicamenteux dont on peut retenir principalement les antihistaminiques, corticostéroïdes, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques (39). A l'inverse en cas de dermographisme ou urticaire chronique, les tests peuvent être faussement positifs.

En cas d'antécédent d'atteinte cutanée sévère avérée comme le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, les tests cutanés et de provocation orale sont contre-indiqués car dangereux et mal validés, ce qui contraint à considérer le patient comme allergique avéré d'emblée, et de lui donner comme consigne d'éviter les bêtalactamines à vie (21).

## 10. Perspectives futures

De plus en plus d'études récentes explorent la possibilité de procéder directement à un test de provocation orale chez les patients jugés à faible risque et concluent qu'il est possible d'effectuer dans une population sélectionnée d'emblée un test oral sans tests cutanés. D'autres études vont plus loin et considèrent cette application extensible pour la pratique courante dans la population générale (23). Cependant les revues d'articles ne recommandent pas cette pratique comme des standards validés, jugeant les études faites dans des centres isolés, selon des protocoles d'inclusions différents et sur des trop petites populations (32).

La tolérance à l'amoxicilline seule est confrontée et le résultat peut être extrapolé à toute la classe des pénicillines par sa combinaison de chaîne latérale et noyau (29). Des doses progressives d'amoxicilline sont administrées jusqu'à une dose cumulative de 500 mg. La détermination des patients à faible risque peut se faire sur base d'un questionnaire spécifique (34). Les résultats de cette étude réalisée auprès de la population pédiatrique sont encourageants et évalués à 51% le nombre de cas pouvant à juste titre être déterminés à faible risque sur base du simple questionnaire, avec une sensibilité de 100% confirmée lors des tests complets (tests cutanés suivis

de tests de provocation orale). L'utilisation de tels questionnaires peut s'avérer une piste intéressante pour faciliter la réintroduction de pénicillines en première ligne, bien que réservé aux situations d'urgence actuellement.

Les conclusions sont les mêmes pour A. Soria et al. (15) dans leur mise au point et validation d'un algorithme de décision clinique basé sur l'anamnèse pour évaluer le risque d'allergie à la pénicilline en pratique générale. Malgré une excellente sensibilité à 92.7% [95% IC<sup>16</sup> : 80.1-98.5] et une VPN de 96.3% [95% IC : 89.6-99.2] l'algorithme proposé garde un risque de ne pas détecter 3.7% [95% IC : 0.8%-10.4] des allergies vraies et ne peut être recommandé pour l'usage courant en médecine générale. Il reste utile pour les situations d'urgence chez les patients hospitalisés. Une étude prospective randomisée cohorte à large échelle appuie cette thèse et confirme à la fois la sécurité et l'efficacité d'une telle approche, allant jusqu'à l'estimer moins longue, moins chère et plus fiable (avec moins de faux positifs) que le bilan classique (22). Cette approche est très intéressante et permet d'alléger et ainsi d'offrir une meilleure accessibilité et faisabilité au bilan mais reste limitée car d'application seulement pour une certaine catégorie de patients jugée à faible risque. Cette catégorie dans la population, bien qu'importante, doit pouvoir tout de même faire l'objet d'une juste sélection. Elle nécessite une définition précise des cas jugés à faible risque ce qui ne fait actuellement pas consensus. Le nombre de patients qui, après anamnèse, peuvent être classés comme à faible risque représente entre 40 et 60% des suspicions d'allergies (29).

Le test de provocation directe présente l'avantage d'être mieux accepté par les patients et particulièrement en cas de crainte des aiguilles, ce qui est à prendre en considération, car identifié comme un frein majeur dans la réalisation des tests cutanés pour les patients (22). La technique est moins invasive et moins lourde.

Une revue de littérature suggère que la télémédecine peut être une piste utile pour la prise en charge et triage d'allergies chez l'adulte (12). De nouvelles approches optimisant la faisabilité en fonction de la réalité du terrain et la rentabilité des tests sont de plus en plus souvent évoquées.

Le test de provocation orale directe est un outil prometteur et une piste pour aider au dépistage, mais doit trouver sa place dans la mise en place de programmes efficaces pour la gestion de l'allergie à la pénicilline entre les différents acteurs de santé. Cette mise en place de lignes spécifiques doit pouvoir s'appuyer sur la coordination et une bonne communication entre le personnel de première ligne (médecine générale, pharmaciens) et de seconde ligne (infectiologie, allergologie, microbiologie) de façon à coordonner et cadrer les efforts. Au sein de l'hôpital il est alors recommandé de former des équipes spécifiquement dédiées et spécialisées pour le bilan en

---

<sup>16</sup> Intervalle de confiance (de niveau 95%)

allergologie avec une bonne définition des rôles et responsabilités de chacun pour augmenter la disponibilité de ce bilan (29). Dans un contexte où l'accessibilité pour le bilan est restreinte, il est préférable de donner la priorité aux patients à haut risque infectieux (29).

D'autres pistes que le bilan classique en allergologie sont explorées et une étude prospective à moyenne échelle estime qu'un groupe spécifique supervisé par un pharmacien au sein de chaque hôpital est une option intéressante pour faire un premier filtre sûr et efficace des patients estimés allergiques (27). Par cette méthode, jusque 80% des patients pourraient être jugés non allergiques après une simple interview menée par le pharmacien sur base d'un questionnaire et une anamnèse spécifique (27). En fonction des résultats, toute une série de patients peuvent voir leur allergie écartée ou dans les cas douteux procéder à un test de provocation orale. Dans cette étude, sur les 14% de patients à qui un test de provocation orale fut proposé, 91% des tests reviennent négatifs. Les cas d'emblée hautement suspects furent référés pour un bilan complet et cutané en allergologie. Cette piste évaluée sûre permet d'optimiser le bilan et ne le proposer que chez les patients hautement à risque ce qui apporte le double bénéfice d'augmenter la disponibilité des tests pour les patients qui en ont le plus besoin et de réduire les coûts.

Plus loin encore, une étude s'intéressant à l'approche optimale de l'allergie à la pénicilline compare le bilan cutané classique à de nouvelles pistes basées sur des applications informatisées de directive comme support de décision (36). Il en ressort que quand les tests cutanés permettent d'augmenter d'un facteur 6 l'utilisation de pénicillines chez les patients estimés au allergiques, des applications de support existent et sont efficaces, en permettant d'augmenter d'un facteur 2 l'utilisation des pénicillines pour ces mêmes patients (36). Ces solutions digitales d'aide et de support à la décision clinique sont innovantes et basées sur des technologies récentes qui questionnent de façon détaillée l'historique et la suspicion d'allergie. Elles permettent de classer efficacement les patients en catégories en fonction du risque et peuvent se positionner sur l'innocuité des pénicillines par la suite. Ces applications sont prometteuses et présentent l'avantage de pouvoir être une alternative en cas de difficulté d'accès à un bilan spécialisé classique ou si le patient s'avère non éligible pour ce bilan ou encore le refuse. Compte tenu du manque de connaissances des médecins dans le domaine et de la faible accessibilité des tests en milieu spécialisé, ces nouvelles technologies représentent une source d'aide et d'amélioration importante (36).

## 11. Limites et freins au bilan en allergologie

Nous ne disposons pas de tests pour les réactions de type II à IV selon la classification de Gell et Coombs (21). Les tests sanguins et biomarqueurs ne sont pas validés car pas assez sensibles ou spécifiques pour pouvoir être utilisés seuls en pratique courante.

Les méthodologies ne sont pas toujours comparables. Les différents produits testés (déterminants majeurs et/ou mineurs) aux tests cutanés, les doses et les durées ainsi que les critères de gravité peuvent différer, ce qui rend difficile la comparaison des résultats et des études.

Les études estiment que moins de 0.1% des allergies alléguées sont évaluées chaque année (23).

Le bilan n'est pas suffisamment disponible en pratique courante même pour les grands centres hospitaliers et ne permettent pas de tester toutes les allergies supposées (14). Ce bilan demande du temps et une équipe spécialisée. Tous les allergologues ne disposent pas de tests cutanés en pratique courante.

Un frein majeur identifié, outre leur faible disponibilité et leur coût, est le manque de connaissance en allergologie des médecins. Ce manque de connaissance est criant en ce qui concerne les critères pour décider de référer. Seuls 20% des médecins seraient capables d'identifier correctement les patients à qui proposer un bilan en allergologie, et seuls entre 21 et 36% des médecins estimeraient à raison les tests cutanés comme valides et fiables (33). On constate des écarts majeurs dans les connaissances des médecins généralistes. Les cours donnés en faculté de médecine sont jugés insuffisants, ce qui peut en partie expliquer le surdiagnostic et manque de documentation des réactions suspectes (29). Des sources mettent en évidence le manque de formation spécifique des médecins spécialisés dans d'autres domaines dans l'approche des allergies médicamenteuses et le fait qu'ils se sentent peu préparés pour faire face à ces symptômes (33). Seuls 16% des médecins auraient déjà référé dans leur carrière pour des tests d'allergie à la pénicilline (33).

De plus les spécialistes en allergologie ne peuvent gérer seuls le bilan d'allergie, ce qui impose une collaboration et une démarche qui s'inscrive dans la continuité de soins avec la pratique ambulatoire. La peur de répercussions médico-légales peut représenter un frein pour les médecins chargés de l'évaluation.

L'avis spécialisé pour un bilan allergologique est recommandé dans tous les cas de suspicion d'allergie à la pénicilline, or une étude menée sur l'attitude pratique des médecins généralistes en France retient que les trois quarts des médecins interrogés déclaraient ne pas adresser

systématiquement leurs patients vers un allergologue (1). Les arguments avancés sont un avis jugé inutile ou un diagnostic évident, une faculté d'adaptation par alternative thérapeutique quand nécessaire, le manque de temps en consultation, la faible accessibilité d'un avis spécialisé, ou encore la faible adhérence des patients quand le bilan est prescrit. Une autre étude rapporte que les freins identifiés par les médecins questionnés sont que les patients ne sont pas demandeurs de bilan, à nouveau le manque de temps pour en discuter en consultation, l'anticipation que les patients pourraient ne pas vouloir prendre le risque d'être exposés à une réaction lors des tests, le manque d'accessibilité en allergologie (33). Tous ces obstacles montrent que les médecins généralistes eux-mêmes semblent peu convaincus par l'intérêt et la plus-value d'un bilan. Or le médecin doit être convaincu lui-même de l'intérêt du bilan pour pouvoir à son tour défendre auprès du patient le bien fondé et l'intérêt de la démarche. Le bilan doit être facilement accessible et sûr pour le patient. Pour une partie des patients le bilan reste estimé dangereux et invasif.

Les patients avec allergie alléguée restent convaincus de devoir éviter les pénicillines. Ce conditionnement persiste, parfois des années durant, et est renforcé par une attitude d'exploration des alternatives thérapeutiques des soignants, ce qui valide et renforce l'allégation d'allergie de façon indirecte. Ceci met en évidence l'importance de pouvoir convaincre le patient qu'un bilan négatif puisse permettre d'exclure l'allergie et garantir un usage en toute sécurité des pénicillines pour la suite. Quelle que soit la prise de décision, il est primordial d'engager le patient ou sa famille dans la décision (38). Cet aspect, bien que peu abordé dans les articles, peut sembler basique mais est préalable à la demande de bilan par le médecin traitant.

Une étude menée rétrospectivement sur l'usage de pénicillines après un bilan négatif chez des enfants à bas risque met en évidence que les patients se sentent pour la plupart bien rassurés et confiants en la prise sans danger d'une pénicilline par la suite (34). Parmi les personnes interrogées, 60% à 73% s'estiment « rassurés » ou « très rassurés », 24% à 29% s'estiment « plutôt rassurés » (34) (27) mais diront préférer ne prendre de pénicilline qu'en absence d'alternative ou en cas de situation grave. Seulement 4 à 12% se disent « non rassurés » de peur de réexpérimenter une réaction allergique en cas de réexposition et malgré un bilan négatif (34) (27). Les résultats de ces deux études ne sont pas totalement comparables car l'intervention et le type de bilan proposé ne sont pas similaires, mais les tendances qui en ressortent sur le ressenti des patients restent semblables et fidèles.

Une analyse de littérature met en évidence qu'entre 7 et 41% des patients vont continuer d'éviter les pénicillines malgré un test d'allergie négatif (33). Parmi ces patients, 50% s'estiment toujours allergiques et le mentionneraient à un nouveau médecin qu'ils sont allergiques à la pénicilline (33).

Les raisons principales retrouvées sont la peur d'une nouvelle réaction, l'incertitude sur la sévérité de cette réaction, ou peu de confiance en le fait qu'une pénicilline puisse être administrée sans risques.

Si l'on change de point de vue, ces résultats sont interpellants car on apprend qu'encore plus d'un quart des patients déjà à faibles risques et testés négatifs ne sont pas complètement rassurés à l'idée de se réexposer aux pénicillines. Les parents reportent souvent leur crainte que le bilan lui-même puisse être douloureux ou inconfortable pour leur enfant.

Tout ceci met en évidence l'effet puissant, tenace et contraignant qu'a la notion d'allergie à la pénicilline pour un individu et son entourage et à quel point il est difficile et important de pouvoir rassurer les familles sur l'innocuité avérée par bilan en allergologie pour la suite.

En conclusion, le bilan, bien que peu coûteux et très fiable, présente de gros inconvénients par sa limite d'accessibilité restreinte au milieu hospitalier, s'avère chronophage et considéré comme relativement invasif. Ces défauts notamment d'accessibilité sont un frein majeur, ce qui explique aussi en partie le manque de diagnostic précis ou le faible taux de bilans réalisés.

## 12. Allergie croisée aux pénicillines

Les allergies croisées au sein des différentes bêtalactamines ont été notoirement décrites. Elles sont secondaires à certaines homologues de structure entre différentes molécules. En plus du noyau bêtalactame, la chaîne latérale est commune pour certaines molécules. L'hypersensibilité croisée concerne en général les réactions immédiates IgE médiées (18). La fréquence des réactions allergiques isolées liées aux céphalosporines est estimée entre 1 à 2.5% (18).

L'allergie croisée pénicilline/céphalosporine est surestimée. Elle concernerait, selon les études, entre 2%, 2.5 % et 4.4% des allergies vraies à la pénicilline (24) (32) (17) (18) . En ce qui concerne les réactions croisées avec les carbapénèmes, elles sont encore plus rares et estimées à moins de 1% des cas d'allergie vraie à la pénicilline (24) (32) (37) (38). Aucune réactivité croisée n'est connue ou considérée entre pénicilline et monobactames (24) (37) (39) à l'exception unique de la ceftazidime qui a la particularité de partager une chaîne latérale commune (32) (39).

En pratique il est recommandé en cas d'histoire d'allergie à la pénicilline et des tests cutanés négatifs de réaliser des tests cutanés spécifiques pour la céphalosporine choisie en cas de

traitement nécessaire. Certaines céphalosporines (en particulier les céphalosporines de première<sup>17</sup> et seconde<sup>18</sup> génération) partagent une chaîne latérale similaire à l'ampicilline et l'amoxicilline. Cette affirmation est vraie pour la plupart des céphalosporines de première et seconde génération à l'exception de la Céfazoline et Céfuroxime dont les propriétés structurales et physicochimiques sont différentes, selon l'INESSS<sup>19</sup> Québec (38). L'utilisation de céphalosporines nécessite une surveillance médicale rigoureuse en cas d'événement connu préalable avec l'amoxicilline ou l'ampicilline. Il est admis que les céphalosporines à partir de la troisième génération, soit à chaînes latérales différentes, conduisent à moins de réactions croisées (37).

### 13. Désensibilisation médicamenteuse

La désensibilisation permet d'obtenir une tolérance transitoire chez les allergiques connus en modifiant la réponse immunitaire durant la durée de la prise de doses progressives du médicament incriminé. Il est forcément important de confirmer l'allergie avant d'envisager une désensibilisation. Les mécanismes en jeu dans le processus de désensibilisation sont inconnus et quatre pistes sont évoquées (21) :

1. Inhibition de l'haptène
2. Consommation d'IgE
3. Épuisement du médiateur
4. Désensibilisation mastocytaire

Les critères d'indication de tolérance sont un besoin urgent de traitement en cas d'infection qui représente une menace vitale, la nécessité d'utiliser une molécule qui s'avère irremplaçable, ou encore toute situation où le rapport bénéfice/risque penche en faveur d'une nécessité de traitement malgré une allergie connue et avérée. Les principales indications en pratique courante se réduisent à des cas de syphilis, des infections invasives à staphylocoque ou entérocoques résistantes aux traitements alternatifs, ou encore durant la grossesse. Les protocoles ne sont malheureusement pas standardisés (17). Tous reposent sur le même principe d'exposition à des doses au début infra thérapeutiques et en augmentation progressive de façon à acquérir une protection temporaire. La tolérance diminue une fois le traitement de désensibilisant arrêté (5).

---

<sup>17</sup> Céphalosporines de première génération : céfadroxil, céfazoline, céphalexine et céphradine

<sup>18</sup> Céphalosporines de seconde génération : céfaclor, céfotétan, céfoxitine, cefprozil et céfuroxime

<sup>19</sup> Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Cette procédure n'est pas sans risque, et on estime qu'environ un tiers des patients expérimentent des symptômes d'allergie durant la désensibilisation (32).

Les contre-indications absolues d'une désensibilisation sont (21) :

- Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou attente systémique
- Lupus érythémateux médicamenteux

Les contre-indications relatives imposent la prudence dans les situations suivantes (21) :

- Antécédent de réaction anaphylactique
- Asthme non contrôlé
- Maladie chronique
- Instabilité hémodynamique
- Traitement chronique par bêtabloquant ou inhibiteur de l'enzyme de conversion pour l'angiotensine

#### 14. Re-sensibilisation

Une re-sensibilisation n'est jamais impossible, même en cas de tolérance prouvée lors d'un premier bilan. Ainsi chez un patient avec une histoire clinique d'allergie hautement suspecte et une première exploration négative, une réévaluation peut se justifier. La même procédure est alors reproposée à quatre semaines d'intervalle pour exclure une re-sensibilisation (18). La fréquence des re-sensibilisations est indéterminée mais jugée très faible (21) et estimée entre 2 et 3% (27) (35), ou encore entre 1 et 16% selon d'autres sources (18). Cette variabilité importante de résultats montre bien la difficulté d'identifier ce phénomène car les études sont difficilement comparables par leurs divergences de populations, chronologie, critères cliniques retenus, médicaments incriminés ou protocoles proposés.

Près de la moitié (48.5%) des personnes ayant expérimenté une réaction allergique possible se voient prescrire au cours de leur vie une pénicilline (16). La diminution du risque de se voir prescrire cette pénicilline en cas de réaction douteuse ne serait diminuée que de 20% par rapport au groupe cible selon Apter et al. (16). Parmi ces patients réexposés à une seconde pénicilline, seuls 1.89% réexpérimenteront des symptômes suspects à la seconde prise de médicament (16).

## 15. Conséquences économiques à échelle personnelle ou de santé publique

Les codes suivants sont proposés selon la CIM<sup>20</sup> 10 pour identifier correctement dans le dossier médical informatisé une allergie avérée (41) :

- T88.7 : Effet indésirable d'un médicament, sans précision
- Y40.0 : Effets indésirables liés à l'usage de pénicillines
- Z88.0 : Antécédents personnels d'allergie à la pénicilline
- T88.6 : Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée

De plus, en cas de test négatif, il faut penser à actualiser cette information dans le dossier médical sans quoi le bénéfice du test est perdu. Il ressort des différentes études que les antécédents d'allergie ont tendance à persister (car non supprimé ou ré-entré par erreur) dans les dossiers médicaux malgré un test avéré négatif. Cette résilience serait constatée entre 20 et 30% voire jusque 36% des cas selon d'autres sources (24) (29) (28), preuve qu'il n'est pas facile de s'en détacher malgré la preuve apportée. Deux études s'intéressant rétrospectivement à confirmer l'adaptation de l'antécédent d'allergie obtiennent des résultats qui interpellent, avec jusqu'à 52 à 67% d'erreurs dans les dossiers par manque d'actualisation (34) (28). Ces chiffres restent à relativiser car ces deux études furent menées sur de petites populations. Plus loin encore, une étude rétrospective met en évidence que 10% des familles recontactées vers 1 an en moyenne après des tests négatifs disent avoir oublié les résultats ou même avoir effectué le bilan (34). Cela met en évidence le manque de communication et la mauvaise tenue des dossiers par les médecins traitants ainsi qu'un manque d'implication personnelle des patients dans la gestion du risque de potentielle allergie. L'intérêt du bilan est limité voire vain si l'on ne peut pas tirer profit des résultats et en garder la preuve tangible. Une piste qui permet de contourner les problèmes de communication est de remettre au patient une carte stipulant si l'allergie est avérée, ou à l'inverse correctement exclue. Cela facilite indirectement la transmission de l'information et responsabilise le patient dans la gestion de son état de santé.

Les différents articles abordant le sujet s'accordent tous à dire que la notion d'allergie est associée à des frais supplémentaires pour les soins de santé. Les frais additionnels sont estimés à 63 fois supérieurs pour les patients considérés allergiques à la pénicilline (15) et le prix des alternatives médicamenteuses doublé. Les alternatives thérapeutiques sont plus coûteuses, les hospitalisations prolongées, ou encore les surinfections post-chirurgicales plus fréquentes. Une évaluation

---

<sup>20</sup> Classification Internationale des Maladies (publié par l'OMS)

correcte des coûts est compliquée et reste inconnue. Cependant des estimations permettent de se faire une idée de l'ampleur du phénomène. Les chiffres avancés par les différentes études sont des prospections et estimations et varient largement en fonction des modèles et des systèmes de santé. Une revue de littérature américaine avec pour but de synthétiser les résultats cliniques et économiques de l'allergie à la pénicilline estime le coût direct supplémentaire en traitement pour les patients hospitalisés entre 0\$ et 609\$ par patient (31). Pour les patients ambulatoires les frais liés à des adaptations dans la prescription sont estimés entre 14\$ et 193\$ par patient (31). Les frais médicaux supplémentaires pour les patients allergiques en cas d'hospitalisation sont estimés entre 1145\$ et 4254\$ par patient (31).

L'évaluation de l'allergie à la pénicilline est identifiée comme un outil de premier ordre dans la lutte contre l'émergence de résistances bactériennes. Il est préférable de lancer un bilan d'allergie dans de bonnes conditions et en routine afin d'éviter des situations imposant un bilan en urgence ou de devoir envisager une désensibilisation temporaire. L'évaluation de l'allergie peut être effectuée avant la nécessité d'utilisation d'une antibiothérapie, et ce tout particulièrement chez les enfants, femmes enceintes, personnes âgées, patients hospitalisés, en soins intensifs, ou en cas d'intervention chirurgicale programmée (24).

La mise au point de l'allergie par tests cutanés est estimée largement rentable (33) et jugée moins coûteuse pour le patient que ce qu'elle permet d'économiser en un an à courir les risques associés à des traitements alternatifs, complications ou hospitalisations (5). Une revue de littérature estime cependant qu'à ce jour, il n'est pas possible de savoir si les bilans allergologiques sont effectivement rentables (24).

Dépister les fausses allergies est une importante piste d'amélioration pour les soins de santé à large échelle et protège les patients d'effets secondaires évitables tout en réduisant les coûts pour le système de soins.

Ces coûts sont difficilement évaluables et varient en fonction des pays, du mode d'organisation du système de santé et ne sont que des extrapolations mais, bien qu'à prendre avec beaucoup de recul, ont le mérite de donner une idée de l'ampleur du phénomène.

## 5. Take home messages

- Les allergies à la pénicilline sont fréquemment reportées et rarement constatées.
- L'intérêt et les bénéfices d'une évaluation de l'allergie à la pénicilline sont bien établis.
- Les symptômes d'allergies sont plus fréquemment cutanés avec un rash maculo-papuleux.
- Les réactions anaphylactiques sont extrêmement rares et source injustifiée de craintes pour de nombreux soignants.
- L'avis spécialisé pour bilan allergologique est souhaité dans tous les cas.
- En cas de suspicion faible (réaction de plus de 10 ans et atteinte cutanée simple) aucune investigation n'est nécessaire ou peut se limiter à un test de provocation orale.
- Les réactions retardées ne peuvent être explorées. Les cas sévères doivent être considérés comme des allergies vraies imposant une éviction stricte des pénicillines.
- En dehors de ces exceptions, les allergies suspectées à la pénicilline doivent être évaluées et idéalement confirmées par des tests.
- Les tests cutanés sont la méthode de choix pour l'évaluation de l'allergie IgE médiée et doivent être confirmés par le test de provocation orale. Ces tests sont standardisés, sûrs, bien tolérés et peu coûteux.
- Les tests sanguins et biomarqueurs ne sont pas validés car pas assez sensibles ou spécifiques pour pouvoir être utilisés seuls en pratique courante.
- En présence d'une allergie à réaction immédiate, le bilan permet dans la plupart des cas l'emploi sûr d'autres bêtalactamines. Les allergies croisées entre pénicillines et céphalosporines sont surévaluées et restent rares.
- L'allergie ou sa suspicion doit être clairement identifiée et actualisée, une trace conservée dans le dossier médical.

## 6. Conclusion

De cette analyse de la littérature il en ressort que de très nombreuses recherches et publications ont été réalisées sur le sujet. De nombreuses sources valides, facilement accessibles et libres d'accès ainsi que des guidelines pour la pratique courante et spécialisée sont disponibles. Toutes les études abordent les grands thèmes de la prévalence, de la place et de l'importance d'un bilan spécialisé ou encore de l'enjeu que cela représente pour les soins de santé. Toutes s'accordent aux mêmes résultats et conclusions pour ces grands thèmes. Cependant, les résultats ne sont pas toujours comparables compte tenu des nombreux et différents critères d'allergie à la pénicilline ou encore des différences dans les protocoles ou algorithmes des bilans proposés entre centres hospitaliers ou pays.

Tout ceci met bien en évidence les grandes raisons pour lesquelles l'allergie à la pénicilline est si difficile à aborder. Malgré un large consensus sur l'importance et la place du bilan allergologique, de plus en plus d'études s'intéressent à de nouveaux moyens et outils diagnostics ou de sélection de populations à bas risque pour d'autres approches à visées diagnostiques efficaces, validées, disponibles, rapides peu coûteuses et sûres.

Les médecins manquent globalement de connaissances dans le sujet pour aborder efficacement la problématique qu'il représente. Les centres ne peuvent dans les faits pas proposer de bilan comme on devrait les réaliser. Les patients ne font que moyennement confiance au bilan allergologique et craignent de le subir. Le bilan classique présente beaucoup de limites et on constate qu'il n'est que trop peu souvent réalisé. D'autres approches pour la mise au point s'avèrent nécessaires et font effectivement l'objet de recherches actives. Le test de provocation orale semble se positionner comme un outil de plus en plus prometteur bien que d'autres alternatives comme des applications digitalisées voient le jour et pourraient s'avérer très efficaces et utiles.

## Références

1. Dutitre C. *L'allergie à la pénicilline, attitude pratique et conséquences : enquête auprès des médecins généralistes de la Somme*. s.l. : DUMAS Université de Picardie Jules Verne, 2016. dumas-01396603.
2. Quevauvilliers J, Somogyi A, Fingerhut A. *Dictionnaire médical 6ème édition*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson S.A.S., 2009.
3. Werth D, Brian J. *Pénicillines - Le manuel MSD*. Kenilworth : Merck & Co, 2018.
4. Centre belge d'information pharmacothérapeutique. *Repertoire commenté des médicaments 32ème édition*. Gent : Thierry Christiaens, 2019.
5. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT et al. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 75 (2) : 273-288, 2020.
6. Su T, Broekhuizen BDL, Verheij TJM, et al. The impact of penicillin allergy labels on antibiotic and health care use in primary care: a retrospective cohort study. *Clin Transl Allergy*. 7 ; 7 : 18, 2017 .
7. Hahn, J.-M. *Checklists de médecine 4ème édition*. Paris : Editions Maloine, 2015.
8. INSERM. dossier d'information allergie. *inserm/information*. [En ligne] [Citation : 10 01 2020.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>.
9. Penicillin Allergy Overview and Recommendations. *DynaMed [Internet]*. [En ligne] EBSCO Information Services, last update 2019. [Citation : 21 11 2019.] <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T205236>.
10. Abi Khalil M, Damak H, Décosterd D. Anaphylaxie et état de choc. 2014, Vol. 10, p. 1511 - 1515.
11. Inserm. le MeSH bilingue. [En ligne] institut national de la santé et de la recherche médicale, 2017. [Citation : 01 03 2020.] <http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/index.htm>.
12. Allen H, Vazquez-Ortiz M, Murphy A et al. De-Labeling Penicillin-Allergic Children In Outpatients Using Telemedicine: Potential To Replicate In Primary Care. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020.
13. Narayan P, Rupert E. Skin Testing before Antibiotic Administration - Is there a Scientific basis? *J Assoc Physicians India*. 2019, Vol. 67, 8 : 63-65.
14. West R, Smith J, Pavitt S, et al. 'Warning: allergic to penicillin': association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 1;74 (7) : 2075-2082, 2019.
15. Soria A, Autegarden E, Amsler E et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin. *Annals of Medicine*. 49 : 8, 710-717, 2017.
16. Apter A, Kinman J, Bilker W, et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol*. 113 (4) : 764-70, 2004.
17. Amsler E, Soria A. Allergies aux bêta-lactamines. *La Revue de médecine interne*. 38 (11) : 737-748, 2017.

18. Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, et al. Allergie aux bêta-lactamines : mythe et réalités. *Médecine et maladies infectieuses*. 39 (5) : 278-287, 2009.
19. Branellec A, Thomas M, Fain O, et al. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée. *La Revue de médecine interne*. 29 (4): 271–276, 2008.
20. Liippo J, Lammintausta K. Hypersensibilité médicamenteuse. *ebpracticenet*. [En ligne] 31 05 2017. [Citation : 05 03 2020.] [https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00296#.ebm00296\(014.003\)](https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00296#.ebm00296(014.003)).
21. Li, Wei. Record No. T205236, Penicillin Allergy. *DynaMed*. [En ligne] EBSCO Information Services., 04 12 2018. [Citation : 07 03 2020.] <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/penicillin-allergy>.
22. Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing Direct Challenge to Penicillin Skin Testing for the Outpatient Evaluation of Penicillin Allergy : A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7 (7) : 2163-2170, 2019.
23. Kuruvilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 1; 40 (1) : 57-61, 2019.
24. Shenoy ES, Macy E, Rowe T et al. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 15 ; 321 (2) : 188-199, 2019.
25. Anterasian CM, Geng B. Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population. *Allergy Asthma Proc*. 1; 39 (4) : 305-310, 2018.
26. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 4; 318 (1) : 82-83, 2017 .
27. du Plessis T, Walls G, Jordan A et al. Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital. *J Antimicrob Chemother*. 1 ; 74 (5) : 1438-1446, 2019.
28. Li J, Shahabi-Sirjani A, Figtree M et al. Safety of direct drug provocation testing in adults with penicillin allergy and association with health and economic benefits. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 23 (5) : 468-475, 2019.
29. Krishna M, Misbah S. Is direct oral amoxicillin challenge a viable approach for 'low-risk' patients labelled with penicillin allergy? *J Antimicrob Chemother*. 1 ; 74 (9) : 2475-2479, 2019.
30. Vyles D, Adams J, Chiu A, et al. Symptoms, Allergy Testing in Children With Low-Risk Penicillin Allergy. *Pediatrics*. 2017, Vol. 140 (2).
31. Mattingly T, Fulton A, Lumish R, et al. The Cost of Self-Reported Penicillin Allergy: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 6 (5) : 1649-1654, 2018.
32. Pongdee T, Li JT. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. *Mayo Clin Proc*. 93 (1) : 101-107, 2018 .
33. Wanat M, Anthierens S, Butler CC, et al. Patient and Prescriber Views of Penicillin Allergy Testing and Subsequent Antibiotic Use: A Rapid Review. *Antibiotics (Basel)*. 6 ; 7 (3), 2018.
34. Vyles D, Chiu A, Routes J, et al. Antibiotic Use After Removal of Penicillin Allergy Label. *Pediatrics*. 141 (5), 2018.

35. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 121 (5) : 523-529, 2018.
36. Blumenthal K, Wickner P, Hurwitz S, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *J Allergy Clin Immunol.* 140 (1) : 154-161, 2017.
37. Jörg L, Frickera M, Helbling A. Une allergie qui n'en est souvent pas une allergie à la pénicilline. *Forum Med Suisse.* 17 (10) : 236-240, 2017.
38. Robitaille G, Karam F. Outil d'aide à la décision en cas d'allergie à la pénicilline. *INESSS.* [En ligne] 2017. [Citation : 12 03 2020.] [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS\\_Outil\\_aide\\_decision\\_Allergie\\_penicilines.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Outil_aide_decision_Allergie_penicilines.pdf).
39. Comte D, Petitpierre S, Bart P.A, et al. Allergie aux  $\beta$ -lactamines. *Rev Med Suisse.* 8 : 836-842, 2012.
40. Brokow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002 , Vol. 57 : 45–51.
41. OMS. International Classification of Diseases (ICD). [En ligne] OMS. [Citation : 19 04 2020.] <https://www.who.int/classifications/icd/en/>.
42. van der Linden P, van der Lei J, Vlug A, and Stricker B. Skin Reactions to Antibacterial Agents. 1998, Vol. 51, 8.
43. Surtees S, Stockton M, Gietzen T. Allergy to penicillin: fable or fact? 1991, Vol. 302.