

Clinique de Pneumo-Phthisiologie (professeur Jacques Charpin),
Université Aix-Marseille, Marseille, France.

CONFRONTATION ENTRE LE TEST AUX BASOPHILES A LA PENICILLINE ET LES DONNEES DE LA CLINIQUE

Par

J. CHARPIN, J. AUBERT, Ph. OHIRESSER, C. BOUTIN
& P. FRANCAI

INTRODUCTION

L'allergie à la Pénicilline pose à l'heure actuelle le problème le plus difficile et le plus important de toute l'allergie médicamenteuse; en effet, sa fréquence est grande et semble aller croissant tandis que sa gravité est connue de tous.

D'autre part, les tests cutanés sont ici particulièrement infidèles et surtout dangereux (nous avons rencontré nous-mêmes des cas dramatiques, heureusement non mortels), si bien que nous avons abandonné cette pratique. C'est dire avec quel intérêt nous avons accueilli les travaux de *W. B. Shelley* (15) qui proposait un test simple pour juger de la réalité de l'allergie à la Pénicilline. Ce test a été diversement apprécié suivant les auteurs, certains ont vivement critiqué sa fidélité et sa spécificité. On peut dire que la plupart des auteurs trouvent un grand nombre de faux négatifs (3 et 9). Mais il faut se demander, étant donné l'absence d'autres tests objectifs pour affirmer absolument l'allergie à la Pénicilline, si ces faux négatifs n'étaient pas en réalité de vrais négatifs.

Nous avons donc tenté par une méthode « aveugle » de comparer les résultats du test de *Shelley* et les données de la clinique. Dans un certain nombre de cas, nous avons également confronté les résultats de test de *Shelley* avec ceux des tests cutanés à la *De Weck*, au Pénicilloyl Polylysine.

METHODES DE TRAVAIL

1° *Recueil des observations* —

Sur 111 tests de *Shelley* demandés à notre laboratoire pour des « allergies à la Pénicilline » nous n'avons pu recueillir que 60 observations cliniques suffisamment détaillées.

Ce groupe comprend 34 femmes et 26 hommes âgés en moyenne de 44 ans, avec des âges extrêmes de 3 à 76 ans.

L'un de nous a, alors, rédigé les observations¹ selon un modèle type et les a classées de la manière suivante, sans connaître les résultats du test de *Shelley*:

- 0 — Sûrement pas d'allergie à la Pénicilline; l'antibiotique a été réintroduit sans incident, (le plus souvent après un test de *Shelley* négatif).
- 1 — Probablement pas d'allergie à la Pénicilline. Ce sont dans les cas où l'accident est atypique et l'histoire clinique peu convaincante.
- 2 — Impossible de se prononcer, l'allergie à la Pénicilline est possible, mais ne peut absolument pas être affirmée, le plus souvent à cause d'autres facteurs (thérapeutique associée, discordance dans le temps, autres causes d'allergie).
- 3 — Il s'agit très probablement d'une allergie à la Pénicilline. Ce sont les observations où l'accident décrit est d'origine allergique, mais dans lesquelles la Pénicilline était employée en même temps qu'un petit nombre de médicaments réputés peu allergisants.
- 4 — C'est une allergie à la Pénicilline (deux accidents successifs ou un seul accident survenu après l'emploi de cet antibiotique isolé).

Nous pouvons déjà remarquer que sur ces 60 observations, moins de la moitié étaient rangées dans les catégories 3 et 4.

¹ Ces observations seront reproduites dans la thèse de l'un de nous (P.F.).

2° Les tests de Shelley –

Ils ont été réalisés suivant la méthode décrite dans la thèse inaugurale de l'un d'entre nous (12), pratiquement semblable à celle décrite initialement par *W. Shelley*, sans connaître les observations cliniques.

Ce dernier a classé les résultats de la manière suivante :

- 0 – Test certainement négatif (sur aucune préparation le pourcentage de dégranulé n'atteint 30 pour cent).
- 1 – Test douteux : le test est négatif à la solution 1/1000 mais il peut exister sur certaines préparations avec des concentrations plus élevées, une dégranulation.
- 2 – Test positif à la dilution de 1/000 et négatif à la dilution de 1/10000.
- 3 – Test positif même à la dilution de 1/10000.
- 4 – Réaction particulièrement violente et rapide à toutes les dilutions.

3° Les résultats – voir le tableau (au verso)

INTERPRETATION

Nous allons, à partir de ce tableau, étudier plus attentivement les observations discordantes. Nous avons noté comme réactions concordantes les tests de *Shelley* positifs (quel que soit le degré de cette positivité) avec des histoires cliniques de types 3 et 4, et de même les tests négatifs et douteux avec des histoires cliniques de types 0 et 1.

Pour les histoires cliniques de type 2, nous pouvons constater que le test de *Shelley* a tranché 11 fois en faveur d'une allergie et 6 fois contre (2 fois il n'y a pas eu de résultats clairs).

Les résultats discordants se répartissent finalement en :

- « faux positifs » 2 fois
- « faux négatifs » 8 fois.

TABLEAU

Clinical data Shelley's results	0	I	II	III	IV	TOTAL
0	4 10	3	6	4	1	18
I	1	2	2	2	1	8
II			3	2		5
III		1	3	10	3	17
IV		1	5	1	5	12
TOTAL	5	7	19	19	10	60

- En haut à gauche, 10 résultats négatifs aussi bien au point de vue clinique que biologique.
- En bas et à droite, 19 résultats où le Test de Shelley et la clinique indiquent une allergie certaine à la Pénicilline.
- En gris, les cas douteux.
- En bas et à gauche les « faux positifs ».
- En haut et à droite, plus importants, les « faux négatifs ».

Le problème des faux négatifs peut se diviser en deux groupes :

- 1° - Dans deux cas, il s'agit d'allergie certaine à la Pénicilline. L'une des deux observations révèle que le dernier accident allergique remonte à près de 5 ans, ce

qui peut expliquer la négativité du test. D'après *Shelley*, et d'après notre expérience personnelle, le test ne donne de résultat régulier que plus de 15 jours et moins de 2 ans après l'accident allergique.

L'autre, par contre, est absolument inexplicable, d'autant qu'un test cutané avec de la Pénicilloyl Polyllysine est positif.

2° — Dans les six autres observations, l'allergie à la Pénicilline n'est cliniquement que très probable. Dans tous les cas, il existait au moment de l'accident allergique un traitement associé :

— Une fois il s'agissait de Colimycine et le test de *Shelley* y était positif pour ce produit au 1/100 (nous ne pouvons donner la valeur exacte d'une telle réponse),

— Trois fois, il s'agissait de Streptomycine pour laquelle le test de *Shelley* a été positif une seule fois. Nous n'avons, dans aucun de ces cas, fait de tests anesthésiques locaux, ce qui est peut-être une erreur.

Dans les deux autres cas (l'un avec réponse négative, l'autre avec réponse « douteuse »), il existait des médicaments associés mais réputés très peu allergisants.

Il peut donc sembler que, même avec la méthode d'étude que nous avons choisie, un certain nombre de « faux négatifs » puissent être expliqués.

Comme cela a été souligné par un certain nombre d'auteurs (*Juhlin* (9)) (*Grilliat* (7)), le problème des « faux positifs » semble se poser assez peu en pratique.

Nous avons cependant relevé deux cas qui peuvent évoquer de tels résultats, mais, surtout après un test positif, nous n'avons pas cru pouvoir injecter de la Pénicilline à ces malades dont l'histoire clinique ne révélait qu'une allergie « peu probable ». Nous ne pouvons donc affirmer formellement qu'il ne s'agit pas d'une allergie à la Pénicilline.

Signalons cependant, qu'après la rédaction de ce Tableau,

nous avons pu recueillir l'observation d'un malade qui présentait un test de *Shelley* positif alors qu'il n'avait jamais présenté de réaction allergique (il recevait un traitement par 100.000.000 d'Unités de Pénicilline depuis plusieurs jours).

COMMENTAIRES

Finalement, sur les 60 observations, nous pouvons considérer qu'il n'existe que 8 « faux négatifs » et 2 « faux positifs », avec toutes les réserves qui s'imposent quant à ces appellations lorsque l'on sait la difficulté que représente le diagnostic positif de l'allergie à la Pénicilline.

Cette difficulté a d'ailleurs inspiré la mise au point de nombreux tests *in vitro* :

- La réaction d'héماغlutination passive, probablement le test le plus précis, est de réalisation et d'interprétation difficile (8).

- Nous n'avons aucune expérience des tests décrits récemment, en particulier par *Augustin* (1).

- Les tests décrits antérieurement par *Storck*, par *Black*, ont été critiqués et ne sont employés que dans un petit nombre de laboratoires. En tout cas, il ne semble pas que ces tests présentent plus d'intérêt que le test de *Shelley*.

Nous avons déjà insisté sur l'infidélité et le danger des tests cutanés à la Pénicilline. Nous n'avons qu'une brève expérience des tests cutanés au Pénicilloyl Polylysine « *Cilligen* », mais les résultats que nous avons obtenus sont assez discordants. En le comparant avec le test de *Shelley*, sur 8 observations, nous avons dans deux cas une concordance dans la négativité, et dans 6 cas une discordance. La comparaison avec la clinique semble donner raison 5 fois au *Shelley* et une seule fois au test cutané.

Après les résultats par ailleurs brillants (3) (13) qui ont été publiés avec ce test et devant son inocuité presque (6) absolue, nous envisageons de pousser plus loin ces comparaisons.

Nous employons comme antigène la Pénicilline G. du Com-

merce, diluée dans une solution de Coca. Nous avons cependant essayé de voir s'il existait des réactions croisées avec les Pénicillines d'hémisynthèse, en employant parallèlement comme antigène de l'Oxacilline. Sur 12 observations, nous avons obtenu une concordance parfaite, sauf dans une observation, d'ailleurs atypique (maladie sérique) où le test à la Pénicilline était positif et le test à l'Oxacilline était négatif. Il est peut-être possible d'expliquer ce fait par l'existence de plusieurs types d'antigènes dans l'allergie à la Pénicilline (*Levine* (10) (20)).

Si le test de *Shelley* semble nous donner assez de satisfaction au point de vue résultats, il n'en est pas moins vrai qu'il est de réalisation particulièrement longue et d'apprentissage laborieux. D'autre part, il ne donne que des réponses qualitatives et non quantitatives. *Shelley* a d'ailleurs décrit récemment (21) un autre test immunologique plus quantitatif avec un principe tout-à-fait différent.

Tous ces faits tendent à limiter sa portée, mais tant que nous ne possédons pas de test simple, sûr et plus immunologique, il nous rend, en particulier dans le cas de l'allergie à la Pénicilline, des services importants.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Augustin, R.*: In vitro test for reagents involving leucocytes estimation of reagent by « double layer leucocytes agglutination ». V° Allergologica Congresso Internacional, Paz Montalvo - Ed. Madrid 152, 158, 1964.
2. *Benditt, E. P. & Lagunoff, D.*: The Mast Cell: its Structure and Function. Progress Allergy 8, 195-223, 1964.
3. *Brown, Bl. Price, E. V. & Moore, M. M.*: Penicilloyl Polylysine as an intradermal test of penicilline sensitivity. J.A.M.A. 189, 599-604, 1964.
4. *Charpin, J., Ohresser, Ph., Vitry, G., Boutin, C. & Luccioni, R.*: Un nouveau test d'allergie in vitro: le test de *Shelley*. Marseille Méd. 100, 1225-1228, 1963.
5. *Charpin, J., Vitry, G., Stahl, A. & Ohresser, Ph.*: Etude de la dégranulation des polynucléaires basophiles au cours du test de *Shelley*. Pathologie et Biologie 13, 264-270, 1965.
6. *Ettinger, E. & Kaye, D.*: Systemic manifestation following a skin test with penicilloyl polylysine. New England J. méd. 271, 1105, 1964.

7. *Grilliat, J. P. & Vautrin, D.*: Le test de *Shelley*. A paraître dans les Annales Médicales de Nancy.
8. *Huriez, Cl., Jacob, M., Agache, P., Martin, P. & Baelden, J.*: L'allergie à la Pénicilline: Détection par recherche d'Anticorps avec la réaction de la benzidine diazotée. *Revue Méd. Lyon* 13, 949-954, 1964.
9. *Juhlin, L. & Wibbel, L.*: The indirect basophil degranulation test in allergic rhinitis. *Acta Allergol.* 19, 300-304, 1964.
10. *Levine, B. B. & Fellner, M. J.*: Immune response of human beings penicillin studies; in penicillin allergic and non-allergic patients. *J. Allergy* 36, 198-199, 1965.
11. *Luton, E. F.*: Methicillin tolerance after penicillin G. Anaphylaxis. *J.A.M.A.* 190, 39-40, 1964.
12. *Ohrresser, Ph.*: Un test d'identification allergénique in vitro. Le Test de *Shelley*. Thèse, Marseille 1965, 60 p.
13. *Rykl, M. W., Kilion, F. N., Arlender, T. R. & Miller, L. F.*: Detection of Penicillin hypersensitivity with penicilloyl polylysine. *J.A.M.A.* 86, 894-898, 1963.
14. *Shelley, W. B.*: New serological test for allergy in man. *Nature* 195, 1181-1183, 1962.
15. *Shelley, W. B.*: Indirect basophil degranulation test for allergy to penicillin and other drugs. *J.A.M.A.* 184, 171-178, 1963.
16. *Shelley, W. B.*: Rapid technic for obtaining leucocyte from small samples of blood. *Am. J. Clin. Path.* 39, 433-435, 1963.
17. *Shelley, W. B.*: Further experiences with the indirect basophil test (communication personnelle).
18. *Shelley, W. B. & Juhlin, L.*: A new test for detecting anaphylactic sensitivity: the basophil reaction. *Nature* 191, 1056-1958, 1961.
19. *Sidi, E., Reinberg, A. & Gervais, P.*: Le test des basophiles, réaction sérologique nouvelle en allergologie. *Presse méd.* 71, 2777-2778, 1963.
20. *Siegel, B. B. & Levine, B. B.*: Skin sensitizing antibodies in sera from patients with reactions to penicillin. *J. allergy* 35, 488-498, 1964.
21. *Shelley, W. B. & Comais, J. S.*: New test for penicillin allergy. *J.A.M.A.* 192, 36-39, 1965.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.