

Traitement de la syphilis chez les patients allergiques à la pénicilline

Ph. BEAULIEU *, A. PRADALIER *

RÉSUMÉ

Le traitement recommandé pour la syphilis est la pénicilline. En cas d'allergie un traitement par cyclines ou érythromycine est possible. Comme ces antibiotiques n'ont pas une efficacité absolue, la surveillance clinique et biologique est accrue. Dans des situations comme les femmes enceintes allergiques, les tableaux de neurosyphilis, seule l'efficacité de la pénicilline est démontrée. Après une désensibilisation ou accoutumance le traitement peut être instauré.

SUMMARY

The treatment of syphilis in patients allergic to penicillin.

– The recommended treatment of syphilis is penicillin. Treatment using cyclines or erythromycin is possible in the presence of allergy. Since the efficacy of these antibiotics is not absolute, increased clinical and laboratory monitoring is required. Only penicillin is of proven efficacy in situations such as allergic pregnant women and neurosyphilis. Treatment can be started after desensitisation or habituation.

La syphilis reste d'actualité, Le traitement recommandé par le CDC (Center of Diseases Control) est la pénicilline [12]. Le but de cet article est de faire le point sur la conduite à tenir devant un patient allergique à la pénicilline.

RAPPEL DES ANTIBIOTIQUES EFFICACES SUR LA SYPHILIS

Les molécules utilisées pour traiter le spirochète sont :

– La pénicilline qui reste le traitement de choix. Elle est facile, d'utilisation peu coûteuse, bien tolérée et efficace. Il n'est pas rapporté à ce jour de résistance du *Treponema pallidum*, même s'il est impossible d'obtenir un antibiogramme car le germe est non cultivable. La pénicilline se carac-

térise par une bonne diffusion dans les tissus inflammatoires et dans le système nerveux central [12].

– Les céphalosporines sont aussi utilisables dans le traitement de la syphilis. Au sein de cette classe, la céftriaxone (Rocephine®) est intéressante par sa demi-vie longue (7 heures) et son excellente pénétration dans le système nerveux central. Le problème est le risque d'allergie croisée avec les pénicillines, estimé à 10 %.

– Les tétracyclines : si elles n'ont pas d'activité tréponémicide directe *in vitro*, elles n'entraînent pas moins une disparition rapide du tréponème des lésions cliniques. Leurs indications sont les syphilis primaire et secondaire. Aucune différence significative d'efficacité n'a été démontrée dans le traitement de la syphilis précoce entre la pénicilline et les tétracyclines avec un suivi de deux ans [12]. Du fait de leur médiocre diffusion dans le

* Centre d'Allergie de l'Ouest Parisien, Hôpital Louis MOURIER, 92701 COLOMBES CEDEX.

Tirés à part : Dr Ph. Beaulieu, adresse ci-dessus.

BEAULIEU Ph., PRADALIER A. – Traitement de la syphilis chez les patients allergiques à la pénicilline. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35 (1), 50-54.

liquide céphalo-rachidien, cette classe n'est pas recommandée dans la syphilis tardive. Les effets secondaires sont les troubles digestifs, la photosensibilisation et surtout le risque de pigmentation dentaire et d'hypoplasie de l'émail chez l'enfant, ainsi que des troubles de la croissance fœtale en cas de prise pendant la grossesse.

– Les macrolides ont une activité antitreponémique moindre que les cyclines. Du fait de la description de rechute de syphilis primaire ou secondaire après la prise d'érythromycine, la classe des macrolides n'est pas recommandée pour les syphilis tardives, d'autant qu'elles n'ont aucune diffusion dans le liquide céphalo-rachidien [6].

– Le chloramphénicol : malgré son action antitreponémique, le risque est sa toxicité hématologique.

L'efficacité d'un traitement syphilitique sera jugé sur le plan clinique mais surtout sur les titrages du TPHA et du VDRL. Le traitement est dit efficace dans le cadre d'une syphilis primaire et secondaire si les taux sont approximativement divisés par 4 à 3 mois pour une syphilis primaire, par 8 à 6 mois pour une syphilis secondaire. Si le taux du VDRL reste stable ou s'accroît, il faut reconsidérer le problème : il s'agit soit d'une réinfection, soit d'un échec thérapeutique. Dans ce cas, le traitement antibiotique est repris.

ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC D'UNE ALLERGIE AUX PÉNICILLINES

Définition de l'allergie à la pénicilline

Les pénicillines et leurs dérivés sont des médicaments fréquemment employés. S'ils ont une très faible toxicité, les réactions allergiques sont fréquentes avec une prévalence de 1 à 10 p. cent. La mortalité est d'environ 2 cas/1 million de sujets traités. On estime que 400 à 800 décès par an sont imputables à la prise de pénicilline aux États-Unis [1, 4, 7].

L'incidence des réactions anaphylactiques est environ de 5 cas / 10 000 sujets traités.

Le terme de β -lactamine définit toutes les molécules à activité bactérienne qui possèdent un noyau chimique comprenant le cycle β -lactame à quatre sommets, commun aux pénicillines et aux céphalosporines.

Dans l'organisme, la rupture spontanée du cycle β -lactame conduit à la formation de dérivés immunogènes. Le plus important et le plus fréquent (95 %) de ces dérivés est l'acide benzyl-pénicillinoïque (BPO) appelé déterminant majeur allergénique.

Les autres dérivés immunogènes sont appelés déterminants mineurs (acide benzyl pénicillinate et benzyl penemaldyl). En couplant artificiellement certains dérivés à une chaîne simple d'acides aminés tels que la lysine, on peut fabriquer des composés capables de révéler *in vivo* un état allergique : le dérivé pénicilloyl-polylysine est ainsi utilisé pour la recherche d'une hypersensibilité aux β -lactamines par intradermo-réaction [3].

Il existe de très importantes différences de structure moléculaire entre les pénicillines naturelles et semi-synthétiques, et entre les pénicillines et les céphalosporines.

Pour porter le diagnostic d'allergie aux pénicillines, on se base essentiellement sur l'interrogatoire qui permet d'orienter et d'établir l'imputabilité du médicament avec l'événement. Même si cet interrogatoire est « policier », il s'avère souvent peu fiable.

On insistera précisément sur la chronologie entre la prise du médicament et l'événement. Quant au délai d'apparition, la survenue précoce par rapport à la prise initiale du médicament fait évoquer une réaction immédiate médiée par les IgE, alors qu'une réaction tardive fait intervenir des réactions d'hypersensibilité retardée, de clinique moins grave. On précisera la durée et la voie d'administration. On recherchera aussi le mode d'administration ; discontinu qui est plus allergisant que continu. On insistera sur la sévérité des événements : recherche de manifestations anaphylactiques, œdèmes de Quincke, urticaire. Un fait intéressant est la désensibilisation spontanée à la pénicilline. Ainsi après 5 ans, 50 p. cent des patients ont des tests cutanés négatifs, après 10 ans 75 p. cent. Il est donc souhaitable d'apprécier l'ancienneté de l'accident, qui est un argument de sécurité pour permettre la réintroduction de la pénicilline [1].

En cas de sujets polymédicamentés, il faut prendre chaque classe thérapeutique et en apprécier l'imputabilité potentielle vis-à-vis de l'événement clinique. L'attitude pratique sera identique en cas de patients polysensibilisés.

C'est dans ces circonstances qu'on pourra s'aider des tests paracliniques qui sont :

– pour l'exploration de l'allergie immédiate, on a recours à Allergopen® en prick-test (Allergopharma®). Une boîte d'Allergopen® contient un flacon de Déterminant Majeur (PPL Benzyl pénicilloypolylysine) et cinq flacons de déterminants mineurs (MDM) contenant benzyl pénicilline et benzyl penicilloate. La lecture se fait à 20 minutes et elle est positive si la papule est > à 5 mm avec un témoin négatif. En cas de négativité, on injecte par voie intradermique d'une part entre 0,03 et 0,05 ml du déterminant majeur d'Allergopen® et d'autre part son déterminant mineur MDM.

La positivité de ces tests dépiste les sujets porteurs de taux élevé d'IgE spécifiques, exposés à faire des chocs anaphylactiques aux β -lactamines. Dans la population générale 1,7 p. cent des sujets ont des IDR positives à la pénicilline (PPL et MDM) sans notion évidente d'allergie, contre 7,6 p. cent qui ont lors de leur interrogatoire des antécédents d'allergie à la pénicilline. Dans l'étude de Godde, on traite les sujets ayant des prick-tests cutanés négatifs à l'Allergopen® par benzyl pénicilline ou ampicilline : une réaction clinique est observée chez 0,5 p. cent de ceux sans allergie antérieure connue à la pénicilline et 3 p. cent de ceux avec à l'interrogatoire suspicion ou certitude d'allergie à la pénicilline. C'est-à-dire que 97 p. cent des patients aux antécédents d'allergie aux β -lactamines ont pu recevoir sans manifestation clinique de la pénicilline après que les tests soient négatifs. Chez ces 3 p. cent de patients les réactions sont immédiates, dans un cas sur deux, avec dans 20 p. cent des cas des chocs et/ou œdèmes de Quincke [5]. Dans un cas sur deux, les réactions sont tardives entre 1 et 72 h. Ainsi, en cas de tests cutanés négatifs la reprise orale des pénicillines s'avère être possible. La prévalence des tests cutanés positifs est liée au temps qui sépare les manifestations clinique et les tests. Ainsi 7 à 12 mois après la réaction clinique allergique, 93 p. cent des patients sont positifs aux tests cutanés alors que seuls 22 % le restent 10 ans après l'événement [4].

Les RAST à la pénicilline détectent les IgE ; 2 sont commercialisés : pour la pénicilline G et la pénicilline V. Il existe également des RAST pour l'ampicilline. Les 128 patients aux IgE pénicilline négatifs de l'étude de Surtees [10] ont pu recevoir de l'amoxicilline orale à la dose de 250 mg sans manifestation allergique. Ainsi pour ces auteurs, les IgE négatifs spécifiques à la pénicilline G permettent la réintroduction de la pénicilline.

Pour explorer l'allergie retardée on dispose de la technique des patch-tests avec lecture à 48 et mieux également à 72 et 96 heures.

In vitro, les techniques d'héماغglutination conditionnée, non standardisées, ne sont pas de pratique courante. Leur intérêt concerne l'exploration des réactions hématologiques à la pénicilline.

Les patients qui ont un test cutané positif à l'un des déterminants doivent être « désensibilisés » seulement si la pénicilline est indispensable. Certains auteurs préfèrent utiliser le terme d'accoutumance plutôt que celui de désensibilisation devant notre ignorance des mécanismes précis de celle-ci. Cette désensibilisation est effectuée sous contrôle médical en milieu hospitalier car une réaction de type IgE peut survenir (choc, urticaire, œdème de Quincke). La désensibilisation peut se faire par voie orale ou par voie IV [9]. Bien

TABEAU I. - Schéma de désensibilisation à la pénicilline par voie orale

(D'après Anderson [1], modifié par Centre d'Allergie de l'Ouest Parisien : A. Pradalier, Ph. Beaulieu)

Temps (Heures)	Unités	
0	1	per-os
0 h 15	10	per-os
0 h 30	100	per-os
0 h 45	200	per-os
1 h 00	400	per-os
1 h 15	800	per-os
1 h 30	1 600	per-os
1 h 45	3 200	per-os
2 h 00	6 400	per-os
2 h 15	12 800	per-os
2 h 30	25 000	per-os
2 h 45	50 000	per-os
3 h 00	100 000	per-os
3 h 15	200 000	per-os
3 h 30	400 000	per-os
3 h 45	200 000	sous-cutané
4 h 00	400 000	sous-cutané
4 h 15	800 000	sous-cutané
5 h 00	1 000 000	IM
5 h 15	1 000 000	IV

Bien sûr ce schéma doit être adapté en fonction de la sensibilité du malade, de l'évolution de la désensibilisation.

que les deux méthodes n'aient pas été comparées, la voie orale semble plus pratique et plus sûre. Dans le schéma d'Anderson [1] les doses de début sont faibles et doublées toutes les 15 minutes jusqu'à obtenir la dose thérapeutique du médicament utilisé. Beaucoup d'autres auteurs attendent toutes les 30 minutes voir toutes les heures. Généralement, la désensibilisation n'est pas effectuée sous antihistaminiques ou corticostéroïdes. Suivant les protocoles, la désensibilisation est faite sur une durée plus ou moins longue, souvent assez rapide de 4 à 9 h (1, 7, 8) (tableaux I et II). La prescription de la pénicilline à doses pleines est alors possible. Bien entendu cela est à adapter à la sensibilisation de chaque patient.

Wendel et coll. [11] ont pratiqué une désensibilisation par voie orale chez 15 femmes allergiques dont 13 enceintes présentant des infections sévères, nécessitant la mise sous pénicilline. Après la désensibilisation ces femmes ont reçu de la benzathine pénicilline, deux seulement ont présenté un prurit qui a cédé aux antihistaminiques.

ATTITUDES PRATIQUES

Attitude pratique thérapeutique chez une femme enceinte, atteinte de syphilis, allergique à la pénicilline

En dehors même d'une éventuelle atteinte en outre par le VIH, que nous verrons plus loin, la première idée serait d'exclure les pénicillines pour

TABEAU II. – Désensibilisation par voie veineuse [6, 7, 10]
D'après Anderson [1], modifié par Centre d'Allergie de l'Ouest Parisien : A. Pradalier, Ph. Beaulieu)

	Concentration de β -lactamine (mg/ml)	Quantité (ml) en sous-cutané	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)
0	0,1	0,10	0,01	0,01
0 h 15	0,1	0,20	0,02	0,03
0 h 30	0,1	0,40	0,04	0,07
0 h 45	0,1	0,80	0,80	0,15
1 h 00	1	0,15	0,15	0,30
1 h 15	1	0,30	0,3	0,60
1 h 30	1	0,60	0,6	1,2
1 h 45	10	0,10	1	2,2
2 h 00	10	0,20	2	4,2
2 h 15	10	0,40	4	8,2
2 h 30	10	0,80	8	16,2
2 h 45	100	0,15	15	31,2
3 h 00	100	0,30	30	61,2
3 h 15	100	0,60	60	121,2
3 h 30	1 000	0,10	100	221,2
4 h 00	1 000	0,20	200	421,2
4 h 15	1 000	0,40	400	821,2
4 h 30	1 000	0,50	400	1 321,2
5 h 00	1 000	Intraveineux	0,5 g	1 821,2
5 h 15	1 000	Intraveineux	1,5 g	3 321,2

* Intervalle = 15 minutes.

Bien sûr ce schéma doit être adapté en fonction de la sensibilité du malade, de l'évolution de la désensibilisation.

utiliser les autres antibiotiques efficaces sur le tréponème. Malheureusement les traitements qui restent à notre disposition sont peu nombreux. En effet, les tétracyclines s'avèrent être contre-indiquées chez la femme enceinte du fait du risque d'hypoplasie et de coloration jaunâtre des dents chez le nouveau-né. De même que le chloramphénicol est contre-indiqué chez la femme enceinte par son risque de pancytopenie chez le nouveau-né [6].

Si les macrolides s'avèrent efficace sur la syphilis primaire ou secondaire ; ils exposent au risque de syphilis congénitale : en effet, quelques cas sont rapportés dans la littérature [6, 12]. Ces échecs sont dus à une mauvaise diffusion des macrolides à travers le placenta.

De ce fait, seules les pénicillines, qui ont une bonne diffusion à travers le placenta, sont utilisables. La pratique des tests paracliniques est alors nécessaire. En cas de prick-test à la pénicilline négatif et à condition que la patiente n'ait présenté dans ses antécédents que des manifestations d'hypersensibilité à la pénicilline de faible intensité, un traitement par une pénicilline par voie orale est possible (Clamoxyl® 1,5 g à 3 g pendant 15 jours).

D'après la littérature et notre propre expérience, un interrogatoire ne retrouvant pas la notion de choc, d'œdème de Quincke ou d'urticaire sévère et un test cutané négatif autorisent à tenter l'utilisation de pénicillines sous surveillance. Par contre, en cas de prick-tests positifs et/ou de mani-

festations allergiques sévères, une désensibilisation en milieu hospitalier s'avère nécessaire.

Patientes allergiques à la pénicilline (non enceintes)

Chez une patiente allergique à la pénicilline l'absence de grossesse permet l'utilisation des tétracyclines. Le traitement recommandé est l'emploi des cyclines (doxycycline), à la dose de 200 mg/jour pendant deux semaines.

Dans le cas de neurosyphilis dont la fréquence s'avère augmentée chez les patients VIH [6, 12], seule la pénicilline permet d'obtenir des taux tréponémicides suffisants dans le liquide céphalo-rachidien et a montré son efficacité. Les doses recommandées sont de l'ordre de 20 millions d'unités de pénicilline G en intra-veineux pendant 15 jours. L'indication de traitement par pénicilline est formelle. De ce fait, en cas d'hypersensibilité à la pénicilline, il est nécessaire de pratiquer les tests allergologiques paracliniques, de faire une désensibilisation et de faire une réintroduction à la pénicilline pour permettre d'avoir un traitement efficace.

Le traitement d'une syphilis chez une patiente VIH positif, allergique aux pénicillines s'avère problématique. Bien que le traitement recommandé sur le plan infectiologique pour cette indication soit la pénicilline, on essaiera d'abord les autres antibiotiques. Ce ne sera qu'en cas d'échec clinique et biologique, que l'on confirmera l'allergie et que l'on désensibilisera si nécessaire [6].

RÉFÉRENCES

1. Anderson J. – Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA*, 1992, 20, 2845-2857.
2. Saxon A., Beall G., Rohr A., Adelman D. – Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann. Inter. Med.*, 1987, 107, 204-215.
3. Boucaud, Maitre Y. – Mécanisme, exploration et prévention des allergies aux Bêta-lactamines. *La lettre de l'Infectiologue* 1988, 3, 122-126.
4. Drug hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, S(4), 14-18.
5. Godde J., Spence M., Wheeler B., Kinson F. – Clinical experience with Penicillin skin testing in a large Inner City STD clinic. *JAMA*, 1993, 270, 2456-2463.
6. Hook E.W., Marra C.M. – Acquired syphilis in adults. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1060-1069.
7. Kyung K., Evans R., Mahr T.A. – Drug Allergy. *Allergy Proc.* 1990, 11, 299-301.
8. Stark B.J., Earl H.S., Gross G.N., Lumry W.R., Goodman E.L., Sullivan T.J. – Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 523-532.
9. Sullivan T.J., Yenes L.D., Shatz G.S., Parken C.W., Wedner H.J. – Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered β lactam antibiotics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 275-282.
10. Surtees S.J., Stockton M.E., Gietzen T.W. – Allergy to Penicillin fable or fact. *BMJ*, 1991, 302, 1051-1052.
11. Wendel G.D., Stark B.J., Jamison R.B., Molina R.D., Sullivan T.J. – Penicillin allergy and desensitization in serious infections during Pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1229-1232.
12. Zenker P.N., Rolfs R.T. – Treatment of syphilis 1989. *Rev. Inf. Dis.*, 1990, 12, S 590-609.

