

# Dans une stratégie de stratification du risque d'allergie à la pénicilline : quelle est la place du score PEN-FAST dans la prise de décision clinique ?

## Référence

Su C, Belmont A, Liao J, et al. Evaluating the PEN-FAST clinical decision-making tool to enhance penicillin allergy delabeling. *JAMA Intern Med* 2023;183:883-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.1572

## Analyse de

Annick Nonneman, pharmacienne, Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne (WOREL), Centre Académique de Médecine Générale UCLouvain (CAMG).  
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

## Question clinique

Quelle est la performance diagnostique du score PEN-FAST chez des adultes à faible risque d'allergie à la pénicilline et comment peut-il contribuer à améliorer l'étiquetage des allergies à la pénicilline ?

## Contexte

L'étiquette « allergie à la pénicilline » est l'allergie médicamenteuse la plus fréquemment signalée dans les dossiers médicaux, avec une prévalence variante entre 6 à 25% selon les pays et les régions (1). Cependant, plus de 90% des patients étiquetés comme tels ne sont pas réellement allergiques (2). Cette fausse identification peut entraîner l'utilisation d'antibiotiques à plus large spectre, augmenter les effets indésirables tels que les infections à *Clostridium difficile*, et favoriser des résistances aux antibiotiques (3). Chez les adultes, l'investigation d'une allergie potentielle à la pénicilline repose sur des tests cutanés par piqure intradermique et épicutanée, des tests in vitro IgE spécifiques, suivis d'une provocation médicamenteuse orale en cas de résultats négatifs. Ces tests permettent d'identifier les allergies de type IgE-médiées, dont le diagnostic est crucial en raison du risque vital qu'elles impliquent (4). Il semble donc essentiel de mieux identifier les patients présentant un faible risque d'allergie à la pénicilline. Bien que différents outils de prise de décision clinique soient disponibles, l'absence de consensus global entraîne une hétérogénéité dans les approches. Dans ce contexte, le score PEN-FAST a été développé pour identifier des patients à faible risque d'allergie, leur permettant ainsi de bénéficier d'une provocation orale à la pénicilline sans avoir besoin de tests cutanés (5).

## Résumé

### Population étudiée

- au total, 120 patients adultes dont 79,2% de femmes (âge moyen : 54 ans) ayant déclaré une allergie à la pénicilline et ayant subi un test d'allergie à la pénicilline entre octobre 2020 et juillet 2022 dans des cliniques ambulatoires d'allergie et d'immunologie d'un système de soins tertiaire américain
- parmi les 120 patients, 73 patients présentaient un antécédent d'atopie comprenant pour 28 d'entre eux de l'asthme, 48 de la rhinite allergique, 3 de la dermatite atopique, 2 une allergie au venin d'hyménoptères, et 27 des allergies alimentaires
- au total, 118 patients ont subi un test de provocation oral à la pénicilline ; parmi eux, 102 ont d'abord passé un test cutané avant le test de provocation ; 16 patients n'ont donc subi que le test de provocation orale.

### Protocole d'étude

Etude de cohorte rétrospective monocentrique de dossiers de patients menée conformément à la directive STROBE (6)

- les patients inclus ont rapporté un antécédent d'allergie à la pénicilline et ont subi un test cutané et intradermique d'allergie suivis ou non d'un test de provocation oral
- intervention : le score PEN-FAST ; ce score repose sur quatre variables cliniques prédictives d'un résultat positif : une allergie survenue dans les cinq dernières années ou moins (2 points), la

présence d'un œdème de Quincke, d'anaphylaxie ou de réaction cutanée sévère (2 points), et le recours à un traitement pour un épisode d'allergie (1 point) ; un score inférieur à 3 points permet de définir une allergie à la pénicilline à faible risque

- score = 0 : risque très faible de développer une allergie à la PEN ( $\leq 1\%$ )
  - score = 1-2 points : risque faible (5%)
  - score = 3 points : risque modéré (20%)
  - score = 4-5 points : risque fort (50%)
- comparateur : les résultats basés sur les tests positifs d'allergie à la pénicilline définis comme étant les résultats positifs aux tests cutanés ou une réaction allergique lors de la provocation orale dans les 60 minutes.

### Mesure des résultats

- critère de jugement : la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives et les taux de vraisemblance pour chaque score PEN-FAST ; l'aire sous la courbe ROC a été calculée pour évaluer la performance diagnostique globale.

### Résultats

- les résultats montrent :
  - score PEN-FAST de 0 : n = 21 et aucun n'avait de réactions immunitaires ou non immunitaires
  - score PEN-FAST de 1 : n = 60 et aucun n'avait de réactions immunitaires ou non immunitaires
  - score PEN-FAST de 2 : n = 7 et aucun n'avait de réactions immunitaires ou non immunitaires
  - score PEN-FAST de 3 : n = 30 ; 3 patients avaient des résultats positifs au test de pénicilline
  - score PEN-FAST de 4 : n = 0
  - score PEN-FAST de 5 : n = 2 ; 1 avait des résultats négatifs au test cutané mais avaient échoué aux tests de provocation ; 1 avait des résultats positifs au test cutané
- afin d'évaluer le risque d'allergie à la pénicilline, les scores PEN-FAST  $\leq 2$  ont obtenu une sensibilité de 100% (avec IC à 95% de 39,8% à 100%), une spécificité de 75,9% (avec IC à 95% de 67,0% à 83,3%), une valeur prédictive négative de 100% (avec IC à 95% de 95,9% à 100%) et un rapport de vraisemblance positif de 4,14 (avec IC à 95% de 3,00 à 5,72) ; la courbe ROC (receiver operating characteristic) était de 0,88 (avec IC à 95% de 0,84 à 0,92).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le score PEN-FAST possède une valeur prédictive négative de 100% dans l'identification des patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline et à faible risque. Ceux-ci peuvent en toute sécurité passer un test de provocation orale et finalement permettre la suppression de l'étiquette d'allergie à la pénicilline. L'un des avantages de PEN-FAST est sa simplicité, qui permet une plus grande utilisation par les allergologues et potentiellement les professionnels de la première ligne de soins, en particulier dans les régions où l'accès aux allergologues est difficile.

### Financement de l'étude

Les auteurs sont affiliés au service de Rhumatologie, Allergie et Immunologie, du Département de Médecine Interne, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut ainsi qu'au Centre for Antibiotic Allergy and Research, Department of Infectious Diseases, Austin Health, Heidelberg, Victoria, Australia (Trubiano).

### Conflit d'intérêts des auteurs

Aucun n'est déclaré.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective basée sur les dossiers de patients issus de cliniques ambulatoires spécialisées en allergologie et immunologie, rattachées à un grand système de soins de santé tertiaires aux États-Unis. Les critères d'inclusion de l'étude, qui restent flous, concernent des patients ayant déclaré une allergie à la pénicilline et ayant subi des tests d'allergies de type IgE-médiées (anaphylactique) validés pour

les pénicillines. Un biais de vérification est possible car des antécédents d'allergie sévère peuvent faire partie à la fois du test index et du test de référence. L'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'université de Yale sans nécessiter de consentement éclairé, car les données étaient dépersonnalisées.

### **Evaluation des résultats**

L'étude a inclus un échantillon de 120 patients, avec une moyenne d'âge de 54 ans, composé majoritairement de femmes, non enceintes, provenant d'un seul site de prévention tertiaire. Les allergies à la pénicilline étant plus fréquemment rapportés chez les femmes et dans la tranche d'âge de 20 à 50 ans (7), on peut conclure que l'échantillonnage est représentatif de la population générale susceptible d'être allergique à la pénicilline. Cependant, le fait que l'étude soit monocentrique, la taille limitée de l'échantillon et la proportion élevée de femmes pourraient introduire un biais de sélection. Ces facteurs doivent être pris en compte lors de l'extrapolation des résultats. Les patients ont été inclus sur la base de leurs antécédents d'atopie (l'asthme, la rhinite allergique, les dermatites atopiques, les allergies au venin d'hyménoptères et les allergies alimentaires). Ces atopies sont bien associées à l'allergie à la pénicilline, bien qu'elles ne constituent pas des facteurs de risque formels (8). L'aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) était de 0,88 (avec IC à 95% de 0,84 à 0,92) et donc proche de 1, indique une bonne performance du score. La précision du test pour les seuils de 0 à 2 points par rapport à 3 à 5 points était de 76,7% (avec IC à 95% de 68,1 à 83,9), ce qui montre une performance modérément bonne. L'intervalle de confiance à 95% relativement large suggère une incertitude quant à la précision du score. Un score PEN-FAST  $\leq 2$  a montré une valeur prédictive négative de 100%, indiquant que la plupart des patients allergiques à la pénicilline peuvent être correctement identifiés.

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique similaire menée en France à Besançon en 2020-2021 (9), a inclus 214 patients (150 adultes et 64 enfants), moyenne d'âge 55 ans et composée à 66% de femmes et ayant rapporté une réaction d'hypersensibilité à une pénicilline. Bien que cette étude confirme la bonne valeur discriminatoire du score PEN-FAST, elle ne soutient pas son utilisation comme outil de décision clinique précis et rentable en raison d'une valeur prédictive négative de 78% pour un score PEN-FAST  $< 3$  points. Il convient de noter que l'inclusion d'une proportion de plus d'un quart d'enfants pourrait avoir affecté les résultats, les réactions présumées allergiques à une pénicilline pendant l'enfance sont rarement allergiques en raison d'une prévalence accrue de réactions d'origine virale. Cela a probablement conduit à une faible capacité de discrimination ainsi qu'à une valeur prédictive élevée (95%) et une faible valeur prédictive positive. Les auteurs de cette étude française concluent qu'il est nécessaire de mener d'autres études pour améliorer la capacité prédictive du score PEN-FAST et suggèrent qu'un abaissement du seuil à 2 points pourrait améliorer sa performance. C'est justement cette approche qui a été adoptée dans l'étude analysée ici. Cependant, les résultats issus de cette étude de cohorte rétrospective monocentrique sur dossiers de patients provenant d'un seul site de prévention tertiaire, s'ils sont encourageants, nécessitent des études pragmatiques, y compris en soins primaires avant de pouvoir envisager de recommander son utilisation dans la pratique quotidienne.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

À ce jour, aucun guide de pratique clinique ne recommande l'utilisation du score PEN-FAST dans l'algorithme décisionnel pour la prescription d'antibiotiques chez les patients suspectés d'allergie à la pénicilline. La British Society for Allergy and Clinical Immunology préconise, dans ses recommandations de 2015, un parcours décisionnel reposant sur un historique clinique détaillé suivi de tests cutanés. En cas de résultats négatifs, un test de provocation orale est réalisé. Si l'un des tests est positif, la pénicilline doit être évitée ; si les deux tests sont négatifs, le patient est considéré comme tolérant (10). Par ailleurs, le protocole du Réseau européen pour l'allergie aux médicaments, publié en 2003, recommande en complément la quantification in vitro des anticorps IgE spécifiques (4).

## **Conclusion de Minerva**

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique montre que le score PEN-FAST, en abaissant le seuil à 2 points, pourrait constituer un outil efficace pour identifier les patients adultes à faible risque d'allergie à la pénicilline en situation de pratique «réelle». Cependant, plusieurs limites de l'étude, notamment son caractère monocentrique, la taille réduite de l'échantillon et la surreprésentation des femmes, en restreignent la généralisation. Par ailleurs, les critères d'inclusion flous et le biais de vérification pourraient entraîner une surestimation de la performance du score. Enfin, l'intervalle de confiance relativement large

pour certaines mesures souligne une certaine incertitude quant à la précision des résultats. Des études pragmatiques en soins primaires sont donc nécessaires pour valider ces conclusions dans des populations plus diverses et avec un échantillon de patients plus large.

## Références

1. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy* 2016;71:1305-13. DOI: 10.1111/all.12881
2. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract.* 1994;48:5-7.
3. Drug and Therapeutics Bulletin. Penicillin allergy-getting the label right. *BMJ.* 2017;358:j3402. DOI: 10.1136/bmj.j3402
4. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00280.x
5. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. *JAMA Intern Med* 2020;180:745-52. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0403
6. Su C, Belmont A, Liao J, et al. Evaluating the PEN-FAST clinical decision-making tool to enhance penicillin allergy delabeling. *JAMA Intern Med* 2023;183:883-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.1572
7. Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin allergy. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 20/06/2023. (geen link)
8. Apter AJ, Schelleman H, Walker A, et al. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:152-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.037
9. Hanniet A, Puyraveau M, Castelain F, et al. Efficacy of the PEN-FAST score in a French cohort of patients with reported allergy to penicillins. *Front Allergy* 2024;5:1439698. DOI: 10.3389/falgy.2024.1439698
10. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300-27. DOI: 10.1111/cea.12468