



**HAL**  
open science

# **L'allergie à la pénicilline, attitude pratique et conséquences : enquête auprès des médecins généralistes de la Somme**

Coralie Dutitre-Patrao

## ► **To cite this version:**

Coralie Dutitre-Patrao. L'allergie à la pénicilline, attitude pratique et conséquences : enquête auprès des médecins généralistes de la Somme. Médecine humaine et pathologie. 2016. <dumas-01396603>

**HAL Id: dumas-01396603**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01396603v1>**

Submitted on 14 Nov 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

**Université de Picardie Jules Verne  
Faculté de médecine d'Amiens**

Année 2016

N°2016-124

**L'ALLERGIE A LA PÉNICILLINE,  
ATTITUDE PRATIQUE ET CONSÉQUENCES  
Enquête auprès des médecins généralistes de la Somme**

**Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine  
Spécialité : Médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2016

**par**

**Coralie Dutitre-Patrao**

**JURY**

Président du jury : Monsieur le Professeur Michel Andréjak

Membres du jury : Monsieur le Professeur Denis Chatelain  
Madame le Professeur Sandrine Castelain  
Monsieur le Docteur Jean Schmidt

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Youcef Douadi





## REMERCIEMENTS

### **Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier consultant

(Pharmacologie fondamentale clinique)

Ancien Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens

Ancien Responsable du service de pharmacologie clinique

Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'immense honneur de présider cette thèse.

Soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance et de ma profonde gratitude.

### **Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Vous me faites le très grand honneur de juger cette thèse.

Recevez ici tous mes remerciements et l'expression de mon profond respect.

### **Madame le Professeur Sandrine CASTELAIN**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Bactériologie, virologie-hygiène hospitalière)

Laboratoire de Bactériologie et Virologie

Pôle biologie, pharmacie et santé des populations

Vous me faites le grand honneur de siéger parmi les membres du jury.

Veillez croire en ma profonde et sincère reconnaissance.

### **Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine interne

Votre participation au sein du jury de thèse est pour moi un honneur.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon immense respect.

### **Monsieur le Docteur Youcef DOUADI**

Praticien Hospitalier

Chef de Service de Pneumologie

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Tu m'as fait la faveur d'accepter de diriger mon travail, je t'en suis infiniment reconnaissante.

Je te remercie pour ta sympathie, tes précieux conseils et ta patience.

**Aux médecins généralistes de la Somme** qui ont accepté de participer à ma thèse et sans qui cette étude n'aurait pas pu aboutir. Votre enthousiasme et votre sympathie ont été motivants.

**À mon époux, David**, qui partage ma vie depuis bientôt 10 ans. La vie est tout simplement plus belle à tes côtés.

**À notre fille, Léonore**, le délicieux soleil de nos journées, et aux petits pieds qui marcheront un jour à ses côtés.

**À mes chers parents**, pour votre soutien indispensable tout au long de ce parcours. Ma chère maman, ta patience est sans limite, merci.

**À toute ma famille, ma belle-famille, tous mes amis**, vous m'avez soutenue un jour d'une manière ou d'une autre.

**À Isabelle et Jean-Baptiste**, vous avez accompagné mes premiers pas de médecin, je vous souhaite à mes côtés pour de longues années encore.

**À Marie, Elodie, Céline et Elodie**, amies, futures consœurs, qui avez partagé ces belles années avec moi.

**À Marion, Thérèse, Emilie, Agathe, Anne-Juliette, Daniel, Louis-Henri**, mes soutiens indéfectibles depuis 15 ans, vous m'êtes si précieux.

**À Emilie**, que rien ne décourage jamais, je te dois des champs entiers de pompons !

**À tous les médecins et les membres des équipes soignantes** que j'ai rencontrés, et qui m'ont fait aimer un peu plus notre beau métier.

# Table des matières

1) Introduction .....	6
2) Généralités.....	7
2.1 Les allergies médicamenteuses.....	7
2.1.1 Définitions.....	7
2.1.2 Mécanismes.....	8
2.2 L'allergie à la pénicilline.....	10
2.2.1 Historique.....	10
2.2.2 Caractéristiques de la pénicilline.....	11
2.2.3 Manifestations cliniques.....	13
2.2.4 Epidémiologie.....	15
2.3 L'approche diagnostique.....	16
2.3.1 L'interrogatoire.....	16
2.3.2 Les tests.....	17
2.3.3 Etat des lieux.....	19
3) Matériel et Méthodes.....	19
3.1 Matériel.....	19
3.2 Méthode.....	20
4) Résultats.....	20
4.1 Données démographiques.....	20
4.2 Taux de patients déclarés allergiques à la pénicilline.....	21
4.3 Situation d'antécédent déclaré à la pénicilline.....	22
4.3.1 Avis allergologique.....	22
4.3.2 Prescriptions alternatives.....	23
4.4 Contexte aigu de réaction allergique.....	24
4.4.1 Avis allergologique.....	24
4.4.2 Prescriptions alternatives.....	26
4.5 Mesures mises en place en cas d'allergie à la pénicilline suspectée, sans avis allergologique.....	26
4.6 Structures adaptées aux explorations allergologiques.....	27
4.6.1 Etat des lieux.....	27
4.6.2 Connaissance du réseau par les médecins généralistes.....	27
4.7 Répercussion de notre étude auprès des omnipraticiens.....	28
4.8 Fréquence de changement d'antibiotiques.....	28
4.9 Situations cliniques empiriques chez un patient allergique à la pénicilline.....	28
4.10 Synthèse.....	33
5) Discussion.....	34
6) Conclusion.....	38
7) Bibliographie.....	39
8) Annexes.....	42
<i>Annexe 1 : Questionnaire.....</i>	<i>42</i>
<i>Annexe 2 : Prise en charge d'une allergie à la pénicilline.....</i>	<i>45</i>
<i>Annexe 3 : Synthèse des recommandations de l'HAS pour les situations cliniques présentées.....</i>	<i>46</i>
<i>Annexe 4 : Exemple de questionnaire pour la prise en charge de l'allergie à la pénicilline.....</i>	<i>47</i>
<i>Annexe 5 : Carte d'identité de l'allergique.....</i>	<i>48</i>

## 1) Introduction

L'allergie médicamenteuse est un problème rencontré quotidiennement par les médecins généralistes. On estime que 10% des patients se déclarent allergiques à la pénicilline [1]. Ces allergies, parfois redoutables, peuvent survenir chez n'importe qui et à n'importe quel âge. Ces accidents sont largement relatés dans la presse écrite et audio-visuelle, ce qui contribue à entretenir dans l'esprit du public, et dans celui du praticien, une appréhension de l'allergie, et parfois à qualifier d'allergie le moindre effet indésirable médicamenteux.

Pourtant, la preuve diagnostique allergologique n'est que rarement apportée.

Cela a pour conséquence l'éviction définitive de toutes les pénicillines et leur substitution par un antibiotique de seconde intention, qui peut être plus coûteux, moins efficace, et moins bien toléré. De plus, l'émergence de résistances bactériennes peut être favorisée [2].

De nombreuses études mettent en évidence que seulement 10 à 15% des patients déclarés allergiques le sont réellement [3;4].

Partant de ce constat, nous nous sommes interrogés sur la pratique clinique à adopter. Initialement, mon travail devait consister à réaliser un recueil concernant les patients déclarés allergiques à la pénicilline et les orienter vers un médecin allergologue. Devant des difficultés de réalisation, nous avons modifié notre approche du sujet et nous sommes questionnés sur la pratique clinique de nos confrères face aux allergies à la pénicilline, sur leur propension à réaliser un bilan allergologique, ainsi que les éventuels freins à la réalisation de ce bilan. Dans un même temps, nous avons voulu observer leurs habitudes de prescription de seconde intention.

## 2) Généralités

### 2.1 Les allergies médicamenteuses

#### 2.1.1 Définitions

L'**allergie médicamenteuse** est une réaction immunologique, à médiation humorale ou cellulaire, induite par une prise médicamenteuse. Elle peut être immédiate, tardive ou retardée. Toutefois, toutes les autres réactions non immunologiques peuvent ressembler cliniquement à de l'allergie.

Un **allergène** est un antigène, stimulant une réaction assurée par un mécanisme immunologique.

L'**atopie** est une susceptibilité anormale personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE en réponse à des antigènes naturels et à développer des symptômes typiques (comme l'asthme, la rhinoconjonctivite ou la dermatite).

L'**hypersensibilité** provoque des symptômes reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux.

L'**anaphylaxie** est une réaction d'hypersensibilité généralisée sévère menaçant le pronostic vital [5].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'effet secondaire médicamenteux comme « une réponse défavorable et inattendue à un médicament, survenant à des doses usuelles dans le cadre de la prophylaxie, du diagnostic ou du traitement d'une affection ».

Il existe plusieurs critères caractéristiques d'une réaction médicamenteuse [6] :

- La réaction n'évoque pas un effet pharmacologique du médicament.
- Il existe un intervalle libre de durée variable avant le début des symptômes.
- La réaction peut être déclenchée par des doses faibles du médicament.
- Les réactions s'apparentent aux manifestations cliniques connues pour être de nature allergique.
- L'arrêt du médicament fait disparaître les symptômes en quelques jours.
- L'administration ultérieure du même médicament ou d'un médicament de structure proche entraîne à nouveau des manifestations analogues (réactions dites croisées) et parfois plus sévères.

L'allergie répond à un certain nombre de mécanismes biologiques de mieux en mieux précisés, comme nous le verrons un peu plus loin.

Mais, toute réaction indésirable de l'organisme n'est pas allergique ; c'est le cas, par exemple, de l'intolérance et de l'intoxication.

L'intolérance à un médicament peut se manifester par des symptômes qui ressemblent à de l'allergie, tels qu'éruptions cutanées ou troubles digestifs. Ces symptômes dépendent, soit de la composition chimique du produit (c'est l'effet pharmacologique), soit de son absorption en trop grande quantité (surdosage). Dans ce dernier cas, ils sont évités ou atténués par la réduction de la posologie.

La différence entre allergie et intolérance n'est pas toujours évidente.

La pénicilline, par exemple, a été à l'origine d'accidents anaphylactiques graves. Mais les pénicillines de synthèse peuvent entraîner des rashes cutanés de mécanisme non allergique. Le contexte de prescription est également important, comme dans le cas du rash cutané dans les mononucléoses infectieuses.

Il en est de même des intoxications où les symptômes dépendent de la dose ou de la concentration du produit dans l'environnement.

### **2.1.2 Mécanismes**

En 1945, Gell et Coombs ont catégorisé les mécanismes d'immunopathologie, en distinguant quatre types d'hypersensibilité, présentées en tableau 1. La diversité des mécanismes immuno-pathogéniques explique l'hétérogénéité clinique des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse.

**L' hypersensibilité de type I**, la plus fréquente des quatre types d'hypersensibilité.

Cette réponse immunitaire est liée à la production d'anticorps, les IgE, fixées à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles, qui réagissent avec l'allergène correspondant. Il en résulte la dégranulation de ces cellules qui libèrent dans la circulation sanguine des amines vasoactives, les médiateurs chimiques de l'allergie (histamine, sérotonine, protéases...). Les symptômes sont quasi-immédiats (moins d'une heure). avec érythème diffus, prurit, urticaire, angioedème, bronchospasme, hypotension artérielle voire choc.

Le mécanisme de la réaction allergique médiée par IgE se déroule en 2 étapes :

- La sensibilisation : le système immunitaire de l'organisme va produire des IgE spécifiques lors du premier contact avec l'allergène. Cette première étape est muette cliniquement.
- La réaction allergique ou révélation : lors d'un contact ultérieur avec l'allergène (ou un allergène de structure proche pour les allergies croisées), le système immunitaire va reconnaître l'allergène et réagir contre lui. Le sujet va alors déclencher une manifestation clinique allergique de gravité variable.

**L'hypersensibilité de type II**, dite cytotoxique. Dans cette réaction immune, les anticorps de type IgM et IgG sont libres dans le sérum, alors que l'antigène est fixé à la surface de certaines

cellules ou est un composant de la membrane cellulaire elle-même. Quand les anticorps réagissent avec l'antigène, il se produit une activation du complément qui aboutit à la détérioration de la cellule pouvant aller jusqu'à sa lyse.

Cette réaction est rare avec les antibiotiques, le symptôme le plus fréquent est la neutropénie. Dans le cas de l'allergie à la pénicilline, la pénicilline se fixe sur les cellules circulantes et se comporte comme un allergène membranaire.

**L'hypersensibilité de type III** est médiée par les complexes immuns, qui activent le complément en se déposant sur la paroi des vaisseaux et déclenchent une réaction inflammatoire. Ces réactions sont rares avec les antibiotiques.

Ces réactions sont semi retardées (> 6 heures).

**L'hypersensibilité de type IV** correspond à l'hypersensibilité retardée (plus de 72h), via un mécanisme à médiation cellulaire. Cette réaction se différencie des trois autres en ce sens qu'elle ne fait pas intervenir des anticorps mais des cellules immuno-compétentes, les lymphocytes. Les lymphocytes T libèrent des cytokines qui activent les macrophages et déclenchent alors une réaction tissulaire inflammatoire. Les symptômes sont variés.

Classification de Gell et Coombs	Type de réponse immunitaire	Mécanisme	Signes cliniques	Délai d'apparition des symptômes
<b>Type I</b>	IgE	Activation des mastocytes et polynucléaires basophiles	Urticaire Oedème de Quincke Choc anaphylactique	De quelques minutes à 1 heure après la dernière prise
<b>Type II</b>	IgG, Complément	Réaction antigène-anticorps, activation du complément, lyse cellulaire	Cytopénies Anémies hémolytiques auto-immunes	1 à 2 semaines
<b>Type III</b>	IgG, IgM, Complément	Dépôt de complexes immuns	Maladies sériques Maladies à complexes immuns circulants (vascularites, glomérulopathies...)	7 à 21 jours
<b>Type IV</b>	Lymphocytes T	Divers : Action des cytokines, Inflammation éosinophilique, lyse des kératinocytes, activation des neutrophiles	Eczémas Exanthèmes maculopapuleux, bulleux et pustuleux	5 à 21 jours 1 à 6 semaines

**Tableau 1 : Classification de Gell et Coombs [5]**

Concernant les allergies médicamenteuses, on peut rencontrer une autre classification, celle de Levine [7], en fonction du délai entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes :

- **Réaction immédiate (<1h) et accélérée (1-72h)**, IgE médiée : urticaire, angioedème, oedème laryngé, bronchospasme et/ou hypotension
- **Réaction tardive (> 72h)** parfois IgE médiée : urticaire, rash morbiliforme
- **Réaction tardive sévère (>72h)** non IgE médiée : hémolyse, neutropénie, hépatite, vascularite, fièvre

Nous nous basons sur cette classification pour détailler les manifestations cliniques des réactions allergiques un peu plus loin.

## 2.2 L'allergie à la pénicilline

### 2.2.1 Historique

Les pénicillines sont des toxines issues d'une souche de champignons ascomycètes appelés *Penicillium notatum*, inoffensives pour l'espèce humaine. Il existe plus de 150 espèces de *Penicillium*, mais tous ne produisent pas ces molécules. Le premier biologiste à avoir mentionné les effets de *Penicillium* fut Ernest Duchesne (1874-1913), médecin des armées françaises, qui avait découvert que certaines moisissures pouvaient neutraliser la prolifération des bactéries.

En 1928, c'est par un concours de circonstances qu'Alexander Fleming, médecin écossais, découvrit les propriétés antibiotiques de la pénicilline ; il observa qu'une des préparations de staphylocoques était contaminée par des moisissures, et que tout autour du champignon les colonies microbiennes étaient détruites. Il isola un extrait de la moisissure, l'identifia correctement comme appartenant à la famille du *Penicillium* et appela cette molécule « pénicilline ».

Quelques années plus tard, Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain isolent la molécule, ce qui permet la fabrication du médicament. Les trois chercheurs ont été récompensés de leurs travaux par le prix Nobel de médecine en 1945.

Depuis de nombreuses autres substances actives ont été découvertes, conduisant à une grande famille de pénicilline. Certaines sont effectivement produites par des *Penicillium*, d'autres sont synthétisées industriellement, à l'aide de micro-organismes et d'enzymes.

## 2.2.2 Caractéristiques de la pénicilline

La pénicilline appartient au groupe d'antibiotiques des  $\beta$ lactamines (comprenant également les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes). Ce groupe représente près des deux tiers de la consommation d'antibiotiques en ambulatoire et la consommation des pénicillines représente plus de la moitié de la consommation d'antibiotiques en France. Les pénicillines constituent ainsi la classe d'antibiotiques la plus utilisée à l'hôpital comme en ville [8;9].

Les  $\beta$ lactamines sont synthétisées à partir d'un noyau commun (cycle bêta-lactame) mais présentent des différences au sein de leurs chaînes latérales. Cela a son importance lorsqu'on parle d'allergie aux pénicillines, puisqu'on distinguera l'allergie au cycle bêta-lactame (allergie à toutes les bêta-lactamines : pénicilline et céphalosporine sont interdites) ou allergie à une chaîne latérale d'une molécule de  $\beta$ lactamine (dans ce cas une seule molécule interdite).

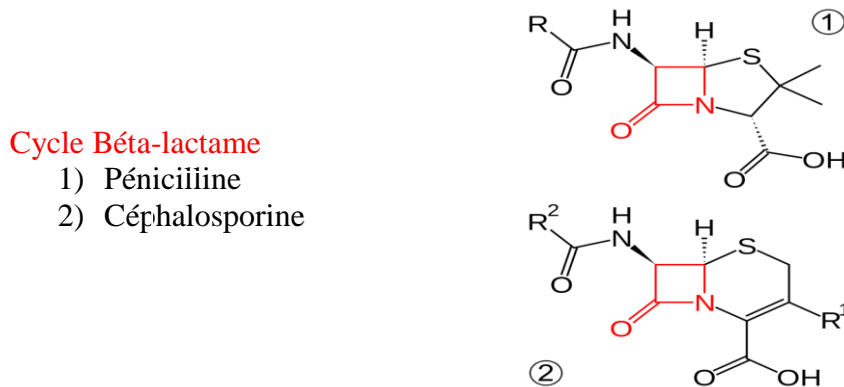


Figure 1 : Le cycle bêtalactame au sein des molécules antibiotiques (source :Wikipédia)

### Comment agissent les pénicillines ?

Les pénicillines sont des antibiotiques d'action bactéricide. Elles exercent leur effet antibiotique sur les germes possédant une paroi riche en peptidoglycane, constituant essentiel des bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Elles inhibent la transpeptidase, enzyme essentielle présente sur la membrane cytoplasmique, qui commande la synthèse du peptidoglycane. Ces enzymes ont été appelées « penicillin binding protein ». Ce blocage dans la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraîne une destruction progressive de la paroi bactérienne [10].

Les pénicillines sont sans effet sur les organismes dépourvus de paroi, comme les mycoplasmes.

La première pénicilline apparue sur le marché est la pénicilline G. Son spectre d'action est large, il comprend entre autres les cocci gram positif (streptocoques, pneumocoques), les cocci gram négatif (gonocoques et méningocoques), les bacilles gram positif (listeria), les spirochètes (borrelia, leptospira, treponema) et les anaérobies stricts (actinomyces, clostridium...).

Ce spectre d'action est commun à toutes les pénicillines.

La pénicilline M est active sur les staphylocoques sensibles à la méticilline. Ces staphylocoques représentent la majorité des staphylocoques communautaires [10].

Les pénicillines du groupe A possèdent un spectre élargi à certaines entérobactéries. 40% des E. Coli et 20% des haemophilus influenzae y sont résistants.

Leur association à l'acide clavulanique élargit le spectre aux souches bactériennes productrices de pénicillinases telles que haemophilus influenzae, E. Coli et certains staphylocoques méti S.

Les carboxy-pénicillines possèdent le spectre des pénicillines A étendu aux pseudomonas, aux enterobacter, aux serratia, et aux proteus, mais il existe des phénomènes de résistance acquise. Avec l'adjonction de l'acide clavulanique, le spectre s'élargit aux bactéries résistantes par production de pénicillinase.

Les ureïdopénicillines possèdent un spectre proche de celui des carboxy-pénicillines avec une bonne sensibilité sur les pseudomonas, les klebsielles et les entérocoques [10].

#### Le facteur génétique dans l'allergie à la pénicilline

Des chercheurs de l'Institut National de la Santé de et la Recherche Médicale (INSERM) de l'université de Lorraine ont publié en 2014 une étude qui montrait que certains variants d'un gène impliqué dans la reconnaissance immunitaire (codant pour la protéine HLA-DRA) sont associés à un risque d'allergie à la pénicilline. HLA-DRA est une protéine de surface des cellules immunitaires présentatrices d'antigène (lymphocytes B, cellules dendritiques ou encore macrophages). Elle reconnaît et présente des peptides issus de protéines dégradées aux autres cellules immunitaires. Parmi les variations génétiques mises en évidence, trois affectent le gène codant pour la protéine HLA-DRA. Les variations génétiques identifiées modifient son affinité avec certaines molécules allergènes chimiques, dont la pénicilline. En cas de forte affinité, il en résulte une production d'IgE à l'origine de la réaction allergique [11].

### Quels sont les effets indésirables des pénicillines ?

Les  $\beta$ lactamines peuvent entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Ces effets digestifs sont plus marqués avec les  $\beta$ lactamines à large spectre et un dysmicrobisme intestinal peut conduire à l'apparition de surinfections à *Candida* (en particulier avec l'association amoxicilline – acide clavulanique), et de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*.

### Comment se crée une résistance aux pénicillines ?

Un certain nombre de bactéries présentent une résistance naturelle aux pénicillines. Ce sont les bacilles gram négatifs, les *Bacteroides fragilis*, les *legionella*, les *mycoplasma*, les *chlamydia*, les *rickettsiæ*, les mycobactéries, et les *nocardia* [10].

Alexander Fleming s'était aperçu très tôt que les bactéries développaient une résistance aux antibiotiques, et il a insisté dans ses discours sur une utilisation correcte de la pénicilline. Il recommandait alors de ne pas l'utiliser sans raison et en dehors d'un diagnostic correct, de ne jamais en utiliser trop peu, ou pendant une période trop courte, car c'est précisément dans de telles circonstances que se développe la résistance des bactéries aux antibiotiques.

La résistance à la pénicilline s'organise selon trois modes : la production de  $\beta$ lactamases, la modification de la cible (la penicillin binding protein) et la diminution de la perméabilité membranaire. Pratiquement toutes les souches de staphylocoques ont acquis une résistance à la pénicilline, un nombre croissant de gonocoques et de pneumocoques savent résister à la pénicilline [10].

### **2.2.3 Manifestations cliniques**

Il existe deux grands types de réactions, classées en fonction du délai d'apparition des symptômes par rapport à la première prise du médicament [12].

#### **Réactions immédiates < 1 heure :**

- Urticaire et angio-œdèmes

L'aspect clinique d'une urticaire aiguë d'origine médicamenteuse est habituellement non discriminant. Comme tout urticaire, il s'agit de papules érythémateuses, œdémateuses plus ou moins confluentes en plaques, à contours géographiques, mobiles et fugaces, prurigineuses.

L'angio-œdème est un œdème de l'hypoderme et du derme donnant une sensation de tension. La peau est de couleur normale ou blanche, non prurigineuse. Tous les territoires cutanés peuvent être atteints ainsi que les muqueuses.

Le pronostic vital peut être mis en jeu en cas d'angio-œdème oropharyngé ou de choc anaphylactique.

Les délais d'apparition les plus caractéristiques entre l'introduction du médicament et l'apparition de l'urticaire sont en général courts, de quelques minutes à deux heures, et dépendent de la voie d'administration (per os, intraveineux). L'éruption persiste moins de 24 heures après arrêt du médicament responsable.

– Choc anaphylactique

C'est un accident grave, de survenue brutale. Ces manifestations cliniques sont liées à la libération d'histamine contenue dans les basophiles et les mastocytes et secondairement à la formation de leucotriènes [13;14].

Les signes cutanéomuqueux sont généralement les premiers à apparaître (prurit palmo-plantaire, œdème muqueux) complétés rapidement par des signes de collapsus vasculaire (hypotension, tachycardie, voir arrêt cardiaque). Les signes broncho-pulmonaires (toux sèche, polypnée, bronchospasme) sont présents dans un tiers des cas et peuvent réaliser un tableau de syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA).

Une classification existe en fonction de la gravité des symptômes [5] :

<b>Grade I</b>	Signes cutanéomuqueux généralisés	Erythème, urticaire avec ou sans oedème
<b>Grade II</b>	Atteinte multiviscérale modérée	Signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique
<b>Grade III</b>	Atteinte multiviscérale sévère	Menaçant la vie et imposant un traitement spécifique ; collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
<b>Grade IV</b>	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire	

Le traitement est une urgence vitale et repose sur l'arrêt du médicament incriminé, un remplissage vasculaire intense et surtout l'administration intraveineuse d'adrénaline. Malgré un traitement efficace, la mortalité reste élevée avec 6% de décès.

### **Réactions retardées > 1 heure = toxidermies [15] :**

Il existe plusieurs types de toxidermies distinctes par leur chronologie d'apparition, mais le mécanisme est médié par les lymphocytes T.

- Exanthème maculo-papuleux (EMP) qui apparaît 1 à 21 jours après la prise médicamenteuse. Comme son nom l'indique, on observe une éruption maculo-papuleuse prurigineuse parfois bulleuse, qui débute d'abord aux plis.
- Erythème pigmenté fixe : réaction médiée par des lymphocytes T , quelques heures à 2 jours après la prise médicamenteuse. Il s'agit de lésions arrondies uniques ou multiples parfois bulleuses, laissant une cicatrice pigmentée.
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée : réaction médiée par des lymphocytes T spécifiques du médicament, quelques heures à 3 semaines après la prise. Il s'agit d'une éruption pustuleuse des plis sur fond érythémateux avant extension associée à une altération de l'état général (AEG).
- Nécrolyse épidermique (ou syndrome de Stevens-Johnson et Lyell) : apparaît 1 à 21 jours après la prise. Le tableau clinique associe une AEG, des érosions muqueuses et décollements cutanés superficiels, une atteinte multiviscérale.
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrom) : réaction médiée par des lymphocytes T spécifiques du médicament, qui apparaît 3 semaines à 3 mois après le contact. Il s'agit d'une atteinte multiviscérale traduite cliniquement par une altération de l'état général, une fièvre, des polyadénopathies, une hépatosplénomégalie, un oedème de la face et du cou.

### **2.2.4 Epidémiologie**

Comme on l'a dit, il est admis qu'environ 10% des patients se déclarent allergiques aux pénicillines. Or, il est actuellement démontré que plus de 80% des sujets prétendus allergiques aux pénicillines ne le sont pas réellement [16]. L'allergie à la pénicilline concerne entre 0,7 et 10% des traitements [6], dont 0,02% d'anaphylaxies graves parfois fatales [17], et l'allergie aux céphalosporines est de 1 à 3% [18]. Le risque de réaction allergique aux céphalosporines est augmenté (de 4 à 8 fois) chez les allergiques aux pénicillines [19] et pour les patients présentant une allergie immédiate aux céphalosporines, une allergie croisée aux pénicillines est retrouvée dans 25% des cas [20]. Le taux de réactions croisées pénicilline-céphalosporine est évalué entre 1 et 12% [21;22]. Elles intéressent principalement les chaînes latérales et non le noyau  $\beta$ lactame. De ce fait, les céphalosporines de première génération ont une allergie

croisée modeste avec des pénicillines, mais l'allergie croisée est négligeable avec des céphalosporines de deuxième et troisième génération [23].

## **2.3 L'approche diagnostique**

Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si l'antibiotique est indispensable et/ou fréquemment prescrit, comme les pénicillines, un diagnostic de certitude doit être établi. Ce diagnostic permet de mettre en place des mesures de prévention. En effet, si une allergie vraie est démontrée, une nouvelle administration du médicament suspect, ou de produit de structure proche, expose à un risque de récurrence grave [2]. Comme déjà évoqué, la plupart des cas prétendus allergiques ne sont pas confirmés, et dans les 2/3 des cas, ces patients décrivent des réactions mimant les symptômes d'allergie sans le mécanisme d'allergie [17]. Il faut également savoir évoquer les diagnostics différentiels (éruptions infectieuses). Par conséquent, le principe d'éviction simple n'est pas suffisant dans le cadre des  $\beta$ lactamines. Il doit par contre être appliqué jusqu'à la consultation spécialisée dans un centre de référence [17]. Les deux étapes menant à un diagnostic de certitude sont l'interrogatoire et la réalisation de tests cutanés ou de provocation [24].

### **2.3.1 L'interrogatoire**

Un interrogatoire précis devrait être réalisé devant une suspicion d'allergie à la pénicilline, afin de vérifier que l'histoire clinique est compatible avec une réaction allergique. Il doit reprendre les symptômes, avec séméiologie des lésions cutanées (photographie si possible en aigu), la chronologie, les traitements co-prescrits, et préciser le contexte de prescription [24]. A distance de l'évènement, l'histoire clinique n'est pas toujours fiable, nous pensons notamment aux cas d'allergies notées dans le carnet de santé, où lorsque l'on s'intéresse à cet antécédent à l'âge adulte, le patient n'a malheureusement aucune notion de l'épisode. C'est pour cela que le diagnostic d'allergie à un médicament doit être porté minutieusement, l'impact d'une simple note dans un dossier étant important.

Pour faciliter la démarche diagnostique, la société européenne d'allergologie et d'immunologie clinique, European Network for Drug Allergy (ENDA), a réuni un groupe de travail multidisciplinaire qui a réalisé un questionnaire traduit dans différentes langues [25]. Ce questionnaire ENDA, long et fastidieux, nécessite une consultation dédiée. Dans tous les cas, le diagnostic est difficile, et devant la suspicion d'une réaction de nature allergique et l'incapacité de trancher sur les seules données issues de l'interrogatoire, un bilan allergologique s'impose [24].

### 2.3.2 Les tests

En pratique courante, il est recommandé d'effectuer le bilan d'une allergie médicamenteuse au plus tôt six semaines après la réaction et de façon optimale entre le 3ème/6ème mois et la 2ème année suivant la réaction [25]. Cette recommandation concerne surtout les réactions immédiates avec le risque d'avoir une réaction faussement négative si l'on teste avant 6 semaines. Le choix des tests sera fonction du résultat de l'interrogatoire.

- **Prick tests et Intradermoréactions (IDR)**

Les tests cutanés recommandés pour le diagnostic d'une allergie à la pénicilline en cas de réaction sévère et/ou immédiate sont les prick tests et les tests intradermiques à lecture immédiate [21;26].

Le prick test est réalisé en plaçant une petite goutte d'extrait allergénique à la surface de l'avant-bras. Sa pénétration transcutanée est assurée à l'aide d'une aiguille standardisée pénétrant le derme à travers la goutte sans faire saigner.

L'IDR consiste à injecter en intradermique un faible volume d'allergène (0,05 ml) au niveau de la face antéro-interne des avant-bras ou des bras. Ils doivent être réalisés en milieu spécialisé car ils peuvent induire à eux seuls une réaction anaphylactiques [4;26].

La valeur diagnostique des prick tests et des intradermoréactions (IDR) à lecture immédiate est excellente pour les  $\beta$ lactamines [4;27]. Ainsi, **tout test cutané à lecture immédiate positif est une contre-indication à la réintroduction de la molécule** [17;26]. Environ 80 à 95 % des patients qui ont un antécédent d'allergie à la pénicilline auront des tests cutanés négatifs [18;27]. La limitation principale des tests cutanés est qu'ils prédisent uniquement les réactions médiées par les IgE [28].

Pour l'exploration des réactions retardées, on effectuera une lecture des tests à la 48ème et à la 96ème heure, et le test sera considéré comme positif si une lésion eczématiforme apparaît à l'endroit du test. L'IDR est plus sensible que les prick tests et permet de détecter aussi bien les réactions liées à une hypersensibilité immédiate que des réactions d'hypersensibilité retardée [8].

- **Patch test**

Ils explorent l'hypersensibilité retardée, et sont indiqués en première intention dans le cas des toxidermies retardées. L'amoxicilline est appliquée sur la peau à une certaine concentration sans effraction de l'épiderme sous occlusion d'un patch. La lecture se fait à 48h et à 96h. Les patch tests sont moins sensibles que les IDR mais plus spécifiques [4].

- **Dosage des Ige spécifiques**

Le dosage des IgE spécifiques aux pénicillines ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie, mais permet par contre, dans un contexte clinique évocateur, de préciser le mécanisme. **L'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic** [17;19]. Ce dosage n'est ni assez sensible ni assez spécifique pour être fiable [21;26 ;29;30], il est par ailleurs moins sensible que les tests cutanés [26]. Il a pour principal avantage d'être simple à réaliser [27], notamment dans les situations où les prick tests ne sont pas réalisables (grossesse, eczéma atopique ou urticaire en poussée, prise de bêtabloquants) ou non interprétables par une hyporéactivité cutanée (xérose cutanée importante, arrêt des anti-histaminique impossible) [31;32].

- **Tests de provocation**

Les objectifs du test de provocation sont multiples :

- éliminer la responsabilité du médicament devant une histoire clinique peu évocatrice d'allergie et autoriser la réintroduction de l'antibiotique
- exclure une réaction croisée entre les médicaments d'une même famille
- prouver l'existence de la responsabilité du médicament quand l'histoire clinique est évocatrice mais les tests cutanés négatifs
- proposer une alternative thérapeutique si nécessaire. [30]

Le test de provocation obéit à des règles générales strictes. Il est indispensable que ce test soit réalisé sous surveillance hospitalière, proche d'une unité de réanimation ou d'un secteur de soins intensifs en raison du risque de survenue d'un choc anaphylactique ou d'un asthme aigu grave [30]. Il est souvent la seule façon fiable d'établir un diagnostic, si les tests cutanés sont négatifs.

Néanmoins, il est nécessaire d'être prudent avant d'autoriser une réintroduction médicamenteuse lorsque l'histoire clinique est évocatrice d'une réaction IgE dépendante, même lorsque les tests cutanés ou le test de provocation sont négatifs. Un bilan de contrôle peut être proposé quelques semaines à quelques mois après le premier bilan, notamment dans le cas des histoires très anciennes [30].

### **2.3.3 Etat des lieux**

L'histoire naturelle de l'allergie aux pénicillines indique que les patients peuvent perdre la sensibilité, et présenter alors des tests cutanés négatifs au fil du temps, mais leur pourcentage est inconnu [21].

Les diverses étapes menant à un diagnostic de certitude sont une histoire clinique compatible avec l'allergie médicamenteuse, après un interrogatoire minutieux, des tests cutanés positifs ou un test de provocation positif. Ces derniers ne sont réalisés que si les tests cutanés sont négatifs ou impossibles à réaliser et en l'absence de contre-indications.

La société européenne d'allergologie a proposé des recommandations générales sur la pratique des tests cutanés et des tests de provocation, notamment aux  $\beta$ lactamines [33]. Actuellement, l'Afssaps préconise une contre-indication à la prise de pénicilline chez les patients ayant présenté une allergie, en attente de l'avis allergologique. En cas de réaction immédiate sévère, toutes les molécules de la famille des  $\beta$ lactamines sont contre-indiquées. Dans tous les autres cas, l'administration d'une céphalosporine est possible.

**Un avis allergologique est souhaité dans tous les cas [23].**

## **3) Matériel et Méthodes**

### **3.1 Matériel**

Pour rappel, notre étude consistait à étudier l'attitude des médecins généralistes de la Somme face aux allergies à la pénicilline chez l'adulte. Il s'agissait donc d'atteindre des médecins omnipraticiens, exerçant exclusivement une activité libérale, seul ou en groupe, afin d'obtenir un échantillon représentatif de la démographie médicale selon les données fournies par le Conseil National de l'Ordre des Médecins et de l'Agence Régionale de Santé (ARS) [34]. Pour ce faire, nous les avons interrogés, via un questionnaire élaboré par nous-mêmes, en face à face ou par téléphone, pour une durée d'environ 10 minutes (Annexe 1). Ce dernier a été éprouvé auprès de 3 médecins généralistes exerçant au sein d'un même cabinet.

Ce même questionnaire comptait 18 questions réparties en deux parties. Une première, consacrée davantage au profil de l'interrogé (sexe, âge, milieu d'exercice, formation(s) éventuelle(s) en allergologie ou encore pourcentage de patients allergiques au sein de la patientèle) ; puis une seconde et dernière partie orientée sur leur pratique clinique habituelle, avec notamment des exemples de situations cliniques empiriques pour lesquelles ils devaient indiquer l'antibiothérapie prescrite en cas d'allergie aux pénicillines chez l'adulte. Nous avons

établi cette partie du questionnaire pour réaliser une évaluation des pratiques des médecins généralistes interrogés, non pas une évaluation des compétences.

Nous avons choisi de limiter la portée de notre questionnaire chez l'adulte, en raison de contraintes matérielles comme l'absence d'exploration allergologique pédiatrique aux antibiotiques dans la région Picardie.

Notons que les questions étaient de diverses natures : fermées, ouvertes et/ou à choix multiples.

### **3.2 Méthode**

Les investigations se sont déroulées de juin 2016 à août 2016, auprès de 50 médecins généralistes, interrogés par téléphone ou en face à face dans leur cabinet. Les questionnaires ont ensuite été saisis par nos soins dans un tableau Excel. Les résultats statistiques ont été obtenus par ce même logiciel.

Notons que les questions ouvertes ont été traitées par recoupement de réponses communes et rassemblées sous forme de thèmes afin de pouvoir les traiter à la fois quantitativement et qualitativement.

## **4) Résultats**

### **4.1 Données démographiques**

Pour l'interprétation de nos résultats, tous nos chiffres de référence régionale proviennent de l'atlas de démographie médicale 2016 fourni par le Conseil National de l'Ordre des Médecins.

Nous avons donc interrogé 50 médecins généralistes, parmi lesquels se trouvaient 52 % de femmes et 48 % d'hommes, ce qui est comparable à la répartition hommes/femmes régionale (46,2% d'hommes et 53,8% de femmes).

La répartition des médecins interrogés selon l'âge est détaillée dans la figure 2.

### Répartition des médecins interrogés par tranches d'âge

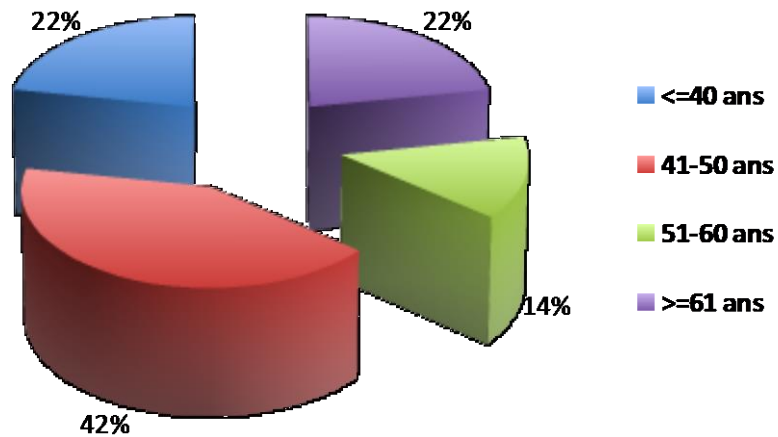


Figure 2

Pour information, les chiffres officiels régionaux sont de : 17% pour les moins de 40 ans et 25% pour les plus de 60 ans. Notre échantillon s'inscrivait donc dans la moyenne régionale.

Il faut également savoir que 32% travaillaient seul et 68% en groupe. En ce qui concerne le milieu d'exercice, la majorité (58%) exerçait en milieu semi-urbain. Les distinctions géographiques « rural, semi-urbain et urbain » sont utilisées couramment par les médecins généralistes, et nous avons choisi de laisser le médecin définir son lieu d'exercice.

Ces données correspondaient également au profil démographique médical de la Somme. Notons qu'aucun de nos interrogés n'avait de formation qualifiante en allergologie.

## 4.2 Taux de patients déclarés allergiques à la pénicilline

### Estimation du pourcentage de patients allergiques à la pénicilline

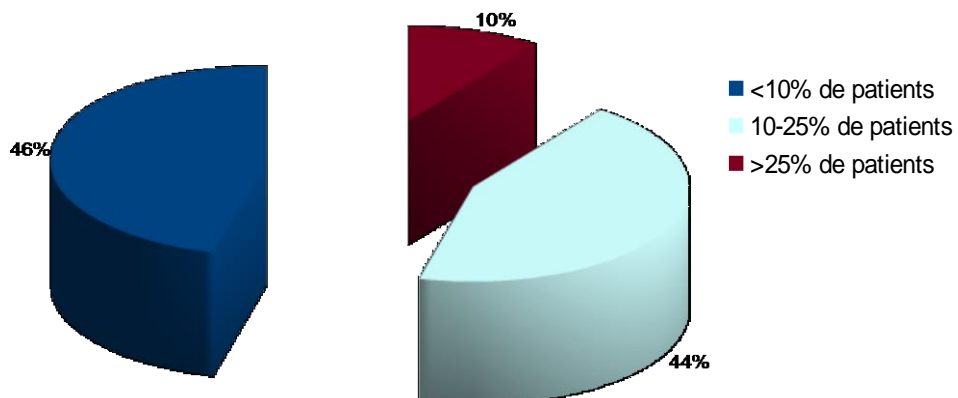


Figure 3

Près de la moitié des médecins interrogés pensaient avoir moins de 10% de patients déclarés allergiques à la pénicilline au sein de leur patientèle, 44% pensaient en avoir entre 10 et 25%, et 10% estimaient en avoir plus de 25%.

Nous l'avons vu, il est admis qu'environ 10% de la population se déclare allergique à la pénicilline ; bien qu'il s'agissait ici d'une déclaration approximative relevant d'une estimation personnelle, c'était majoritairement la tendance perçue par les médecins généralistes.

### 4.3 Situation d'antécédent déclaré à la pénicilline

#### 4.3.1 Avis allergologique

Nous avons ici bien précisé nous situer dans le cadre d'une consultation qui n'était pas dédiée au problème de l'allergie.

**Les trois quarts des médecins interrogés déclaraient ne pas adresser systématiquement leurs patients vers un allergologue pour bilanter une allergie déclarée.**

*Raisons de non-redirection vers l'allergologue en cas d'antécédent déclaré  
d'allergie à la pénicilline (plusieurs réponses possibles)*

Raisons invoquées	Valeur absolue	%
Inutilité de l'avis allergologique	20	53
Diagnostic évident	8	21
Manque de temps en consultation	7	18
Refus habituel du patient	6	16
Délais trop longs pour obtenir un rendez-vous d'allergologie	6	16
Alternatives disponibles	5	13
Manque d'allergologues	2	5
Oubli du médecin	1	3

*Tableau 1*

L'inutilité de la demande était l'argument le plus fréquent. En effet, la majorité considérait que si le patient se déclare allergique, c'est acté, comme cela a également été évoqué, et les médecins s'adaptent alors en fonction. 13% des médecins ont invoqué le fait que d'autres alternatives étaient disponibles, ce qui va dans le même sens.

Le manque de temps en consultation était invoqué par 18% des médecins concernés, quand 3% ne pensaient pas à demander un avis allergologique. Le temps moyen d'une consultation, 15 minutes, ne permet probablement pas d'aborder le thème de l'allergie en plus du motif de consultation initiale. Ce sujet, de par l'importance d'un interrogatoire minutieux, nécessiterait une consultation dédiée.

Mais l'un des deux protagonistes de la consultation, à savoir le patient, peut également être à l'origine de cette « non-redirection ». Ainsi, une petite partie des médecins concernés (16%) a déclaré que le patient refusait les explorations lorsqu'elles étaient proposées. Cela met en lumière la difficulté, pour le médecin intéressé, à convaincre un patient de l'intérêt de la démarche et des tests allergiques. Cela est d'autant plus difficile si le patient porte une étiquette d'allergique depuis des années, et n'en ressent pas le préjudice.

Enfin, 16% des médecins concernés trouvaient les délais d'attente pour un rendez-vous d'allergologie trop longs, et 5% qu'il n'y a pas assez d'allergologue. Cela souligne la faible représentativité de cette spécialité dans la Somme.

**Environ un quart des médecins interrogés (24%) adressait ses patients vers un allergologue,** notamment si l'allergie semblait douteuse. Cela laisse supposer qu'un interrogatoire précis serait réalisé.

16% des médecins concernés orientaient vers l'allergologue en cas de réaction sévère immédiate, et la même proportion suite à la demande du patient. Là encore, on suppose qu'il y aurait eu une enquête autour du phénomène allergique.

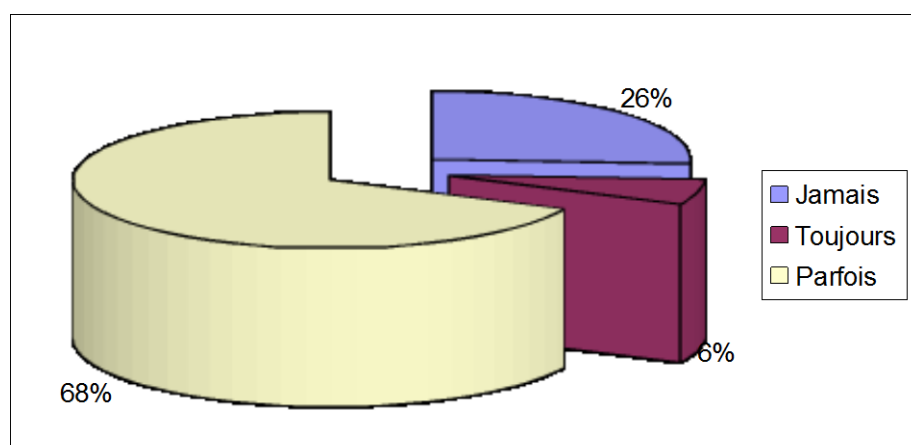
**Un seul médecin adressait systématiquement ses patients déclarés allergiques à la pénicilline à l'allergologue,** sans détail concernant le contexte.

#### **4.3.2 Prescriptions alternatives**

Dans tous les cas, aucun médecin ne prescrivait de pénicilline chez un patient déclaré allergique, même s'il émettait des doutes sur la véracité de cette allergie. Ils préféreraient majoritairement prescrire l'antibiothérapie conseillée en deuxième intention selon l'HAS.

Leurs habitudes de prescription de céphalosporine dans ce cas sont présentées en figure 4.

### *Prescription de céphalosporine en cas d'antécédent d'allergie*



*Figure 4*

**Un tiers ne prenait jamais le risque de prescrire une céphalosporine**, craignant une allergie croisée.

**68% des médecins déclaraient prescrire parfois des céphalosporines.** Parmi eux, un tiers justifiait cela en cas de doute sur l'allergie à la pénicilline et 18% en cas de réaction allergique mineure. **Pour 50% des médecins concernés, cette décision n'était pas systématisée et ils n'ont pas pu me donner de facteurs orientant leur choix.**

6% des médecins interrogés ne se risquent à la prescription que si elle a déjà été testée auparavant.

Enfin, seulement **6% des médecins prescrivait toujours des céphalosporines**, peu importe l'antécédent d'allergie, considérant qu'il n'y avait pas de sur-risque.

## **4.4 Contexte aigu de réaction allergique**

### **4.4.1 Avis allergologique**

Cette fois-ci, nous avons présenté, lors du questionnaire, le cas d'une réaction allergique à un traitement par pénicilline vue par le praticien en consultation, en partant du principe que la clinique et l'interrogatoire étaient fortement évocateurs. L'attitude pratique sur la demande d'avis allergologique était alors moins tranchée, mais nous pouvons noter que **majoritairement les médecins n'adressaient pas leur patient vers l'allergologue** (56% d'absence de consultation pour 44% d'avis spécialisé demandé).

### *Raisons de non-redirection vers l'allergologue en contexte aigu de réaction allergique*

<b>Raisons invoquées</b>	<b>Valeur absolue</b>	<b>%</b>
Inutilité de l'avis allergologique	19	68
Refus habituel du patient	7	25
Alternatives disponibles	5	18
Délais trop longs pour obtenir un rendez-vous d'allergologie	5	18
Manque de temps en consultation	4	14
Oubli du médecin	2	7
Diagnostic évident	1	4
Manque d'allergologues	1	4

*Tableau 2*

L'inutilité d'un avis allergologique était l'argument le plus largement entendu parmi les médecins concernés (68 %), ce qui soulève alors la question du sens de cette inutilité, et pour qui ?

Nous pouvons trouver un axe de réponse avec 18% de médecins qui se satisfaisaient d'avoir des alternatives thérapeutiques. L'un d'eux justifiait l'inutilité de la demande parce que nous décrivions une situation de réaction spécifique.

De façon très spontanée, 2 médecins ne pensaient tout simplement pas à proposer la consultation allergologique. Nous pouvons espérer que notre questionnaire aura un impact sur leur pratique.

Le manque de temps en consultation était cité par 14% des médecins, bien que nous décrivions un contexte de consultation dédiée à la réaction allergique.

Enfin, un quart des médecins concernés invoquaient le refus habituel du patient, quand 18% évoquaient des délais trop longs pour l'obtention d'un rendez-vous et 4% le manque de spécialiste, ce qui laisse à penser qu'ils ont évolué vers l'abstentionnisme par leur expérience pratique.

Il semblerait que l'âge du médecin n'ait aucune influence sur l'orientation (ou non) du patient vers un avis allergologique.

#### 4.4.2 Prescriptions alternatives

Tous les médecins interrogés s'abstenaient de prescrire de nouveau une pénicilline.

**Un bon tiers ne prescrivait plus jamais de céphalosporine.**

**Plus de la moitié (60%) prescrivait parfois des céphalosporines.** Parmi eux, 33% si la réaction allergique était mineure, 7% si le patient avait déjà reçu une céphalosporine au préalable. Pour finir, la majorité (60%) n'avait pas su fournir d'argument décisionnel. Ce dernier résultat nous a questionnés sur la connaissance et la diffusion de l'arbre décisionnel réalisé par l'AFSSAPS (Annexe 2).

**Une part mineure de médecins (6%) prescrivait toujours des céphalosporines** en cas d'allergie à la pénicilline.

#### 4.5 Mesures mises en place en cas d'allergie à la pénicilline suspectée, sans avis allergologique

Pour 72% de médecins qui ont déclaré mettre des mesures en place, nous avons détaillé leurs propositions dans le tableau 3.

##### *Mesures mises en place en l'absence d'avis allergologique*

Mesures proposées	Valeur absolue	% dans la cohorte
Information du patient	19	53
Eviction de la pénicilline	18	50
Note dans le dossier médical	16	44
Délivrance d'une carte d'allergique	9	25
Trousse d'urgence	1	3

Tableau 3

La mesure phare était l'information au patient sur l'allergie à la pénicilline, ce qui est rassurant puisque l'éducation du patient par le médecin traitant est primordiale. Nous pensons alors aux patients présentant une réaction allergique après la prise d'amoxicilline, n'ayant pas fait le lien avec leur allergie au Clamoxyl.

L'éviction de la pénicilline et une note dans le dossier médical venaient juste après.

Seulement un quart des médecins concernés délivraient une carte d'allergique, qui est pourtant complémentaire de l'information du patient.

A noter qu'un médecin prescrivait un nécessaire de trousse d'urgence.

Nous noterons qu'aucun médecin interrogé n'avait cité de déclaration au centre de pharmacovigilance, qui fait pourtant partie des obligations des médecins.

## **4.6 Structures adaptées aux explorations allergologiques**

### **4.6.1 Etat des lieux**

Actuellement dans la Somme, les patients peuvent avoir accès à des médecins allergologues à la fois en libéral et en hospitalier. En libéral, seulement 4 médecins allergologues exercent dans la Somme, ils sont tous installés à Amiens. Il s'agit des Dr Mairesse, Dr Quéquet, Dr Bénabès-Jezraoui et Dr Dino, présentés dans cet ordre sur le site internet de l'annuaire [www.pagesjaunes.fr](http://www.pagesjaunes.fr).

Au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, comme on le retrouve dans l'onglet « Allergologie » de l'annuaire sur le site internet dédié, 4 médecins sont référencés comme médecins allergologues : le Dr Bénabès-Jezraoui attachée au service d'ORL, le Dr Bentaleb attaché au service de dermatologie, le Dr Meyer-Popin attachée au service de pneumologie et le Dr Perquin attachée au service d'anesthésie.

Comme mentionné précédemment, les explorations d'une allergie à la pénicilline doivent se dérouler en milieu spécialisé, bénéficiant d'un service de soins intensifs à proximité (ou par extension d'un médecin réanimateur avec matériel réanimatoire disponible). En effet, dans le cas des allergies immédiates à la pénicilline, il y a une forte susceptibilité de présenter une réaction anaphylactique lors des tests, qu'ils soient cutanés ou de provocation.

Actuellement, seule le Dr Perquin réalise les explorations d'allergie à la pénicilline au sein du CHU d'Amiens.

Après vérification, aucun des médecins allergologues libéraux de la Somme ne reçoivent les patients pour bilan d'allergie aux médicaments.

Pour note, au sein du Centre Hospitalier de Saint-Quentin, dans l'Aisne, les consultations, et si besoin les explorations d'allergie aux médicaments, sont réalisées par le Dr Davigny.

### **4.6.2 Connaissance du réseau par les médecins généralistes**

Sur les 50 médecins interrogés, 43 soit 86% déclaraient connaître les coordonnées d'un allergologue.

Dans les spécialistes cités, nous retrouvions en tête de liste le Dr Mairesse chez 23 médecins, suivie de façon quasi égale par les Dr Bénabès-Jezraoui (21) et Dr Quéquet (19). Il est logique que ces deux dernières soient citées en parallèle puisqu'elles exercent au sein d'un même cabinet sur Amiens. Le Dr Mairesse est, comme on l'a dit, la première citée par l'annuaire sur internet, mais c'est aussi la dernière installée. Elle a probablement réalisé une bonne information auprès des médecins généralistes lors de son installation.

Le Dr Dinoo était lui cité par 6 médecins.

Deux médecins nous ont cité les noms de différents pneumologues installés en libéral à Amiens, qui à notre connaissance ne pratiquent pas d'allergologie.

Enfin, seulement 2 médecins nous ont cité le Dr Perquin, médecin anesthésiste-réanimateur et allergologue du CHU d'Amiens, qui est pourtant, nous le rappelons, actuellement la seule à avoir à la fois les compétences et les infrastructures nécessaires pour la réalisation des explorations d'allergie à la pénicilline dans la Somme.

#### **4.7 Répercussion de notre étude auprès des omnipraticiens**

Notre étude a suscité un intérêt autour de la création d'un réseau sur ce thème pour 58% des médecins interrogés, et les deux tiers ont déclaré avoir réfléchi et peut-être changé d'avis sur la question de la prise en charge des allergies à la pénicilline.

#### **4.8 Fréquence de changement d'antibiotiques**

Dans notre échantillon, 38% des médecins pensaient être confrontés à une situation de prescription d'antibiotiques de seconde intention pour cause d'allergie aux pénicillines 1 à 2 fois par semaine, quand 26% pensaient plutôt moins d'une fois par semaine.

Bien entendu, ces résultats sont à moduler, puisque cette question était basée sur le ressenti des médecins et non sur un recueil de données chiffrées précis, et que mon questionnaire s'est déroulé en période estivale. Nous pouvons tout de même supposer une fréquence réelle supérieure, notamment, par exemple, en période d'épidémies.

16% des médecins pensaient que cela leur arrive entre 2 à 3 fois par semaine, 20% nous ont donné une estimation supérieure à 3 voire 5 fois par semaine.

#### **4.9 Situations cliniques empiriques chez un patient allergique à la pénicilline**

Pour chaque situation clinique, les médecins interrogés pouvaient citer une à deux propositions de traitement antibiotique de substitution.

Une synthèse des recommandations actuelles de l'HAS est présentée pour référence en annexe 3.

**Dans le cas d'une infection respiratoire haute**, les résultats sont détaillés dans le tableau 4 suivant.

*Molécules prescrites pour une infection respiratoire haute*

Prescriptions alternatives	Valeur absolue	Pourcentage
Macrolide ( <i>Azythromycine/ Josamycine</i> )	32	64 %
Synergistine ( <i>Pristinamycine</i> )	16	32 %
Fluoroquinolone	7	14 %
Céphalosporine	6	12 %

*Tableau 4*

Pour rappel, l'AFSAPPS approuve l'utilisation d'une céphalosporine chez l'adulte lorsqu'il s'il s'agit d'une allergie vraie aux pénicillines uniquement. En cas d'allergie aux  $\beta$ lactamines, il est recommandé d'utiliser la pristinamycine, un macrolide, le cotrimoxazole, ou une fluoroquinolone exceptionnellement [35].

Alors, **pourquoi cette première place des macrolides**, alors qu'ils ne sont recommandés qu'en cas d'allergie aux  $\beta$ lactamines ? Tout d'abord, les macrolides sont des antibiotiques largement prescrits en raison de leur bonne tolérance et de leur facilité de prescription. Ce résultat confirme la crainte d'une réaction allergique provoquée par l'utilisation de céphalosporine, et le principe de précaution derrière lequel les médecins se protègent.

Par contre, la télithromycine, seule molécule disponible en ville de la classe des kétolides, apparentés aux macrolides, n'a été citée qu'une seule fois. Son activité antibactérienne est plus importante que les macrolides, mais les effets indésirables potentiellement graves freinent son utilisation.

A noter, la troisième place des fluoroquinolones, dont l'utilisation doit être exceptionnelle en ORL comme le recommande la SPILF [36].

**Dans le cas d'une infection respiratoire basse**, nous retrouvons de façon équivalente les macrolides et les synergistines, devant les fluoroquinolones et les céphalosporines.

*Molécules prescrites pour une infection respiratoire basse*

Prescriptions alternatives	Valeur absolue	Pourcentage
Macrolide ( <i>Azythromycine/ Josamycine</i> )	24	<b>48 %</b>
Synergistine ( <i>Pristinamycine</i> )	24	48 %
Fluoroquinolone	19	<b>38 %</b>
Céphalosporine	4	8 %

*Tableau 5*

Ce choix restreint d'antibiotiques est un bon reflet des recommandations actuelles.

En effet, l'Afssaps et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), en collaboration avec la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) ont harmonisé leurs messages concernant la prise en charge antibiotique des infections respiratoires basses de l'adulte.

La dernière mise au point de juillet 2010 recommande, pour les pneumopathies aiguës communautaires, d'utiliser en seconde intention un macrolide, la pristinamycine, une fluoroquinolone, ou encore la télithromycine.

Dans le cas d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'AFSSAPS recommande d'utiliser en seconde intention, sans hiérarchisation, une céphalosporine de deuxième génération (céfuroxime-axétil/Zinnat®), ou une céphalosporine de 3ème génération (cefepodoxime-proxétil/Orelox®), ou un macrolide, ou la pristinamycine (Pyostacine®), ou une fluoroquinolone active sur le pneumocoque.

Même s'ils font partie des recommandations, il est à noter que les macrolides ont un taux de résistance au pneumocoque de plus en plus élevé, leur utilisation sur une situation cliniquement sévère peut laisser craindre une aggravation de la pneumopathie.

Nous pouvons noter la plus forte représentation des fluoroquinolones (38%) dans cette situation. Nous nous sommes questionnés sur cette forte représentation, alors qu'il est actuellement admis que leur utilisation doit être limitée et réfléchie, du fait de leur effets indésirables et leur impact écologique. Elles sont indiquées en cas d'allergie vraie aux  $\beta$ lactamines et/ou en cas d'échec d'un autre traitement. La lévofloxacine est la fluoroquinolone respiratoire à utiliser préférentiellement. La moxifloxacine par voie orale et intraveineuse est réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé [37].

**Dans le cas d'une infection urinaire basse**, une bonne moitié des médecins interrogés utilisaient la fosfomycine-trometamol (Monuril®), presque aussi fréquemment qu'une fluoroquinolone, loin devant les céphalosporines de 3ème génération (C3G) et le sulfaméthoxazole (Bactrim®).

*Molécules prescrites pour une infection urinaire basse*

Prescriptions alternatives	Valeur absolue	Pourcentage
Fosfomycine-Trometamol	26	52
Fluoroquinolone	22	44
Céphalosporine de 3ème génération	9	18
Sulfaméthoxazole	5	10

*Tableau 6*

Il est étonnant de retrouver un résultat lissé entre la fosfomycine-trométamol et les fluoroquinolones. Les recommandations de la SPILF portent en première intention sur la fosfomycine-trometamol, puis en seconde intention sur la pivmécillinam (Selexid®), et enfin sur une fluoroquinolone, qu'il convient d'épargner pour d'autres indications plus graves [38].

Les  $\beta$ lactamines ne sont ici pas recommandées à cause de leur impact sur le microbiote et des résistances élevées. Nous avons fait apparaître cette situation dans notre questionnaire pour évaluer les habitudes de prescription de façon plus large.

**Dans le cas d'une infection urinaire haute**, les trois quarts des médecins (78%) prescrivait une fluoroquinolone, quand 30% utilisaient une C3G. A noter que 14% des médecins citaient le sulfaméthoxazole.

*Molécules prescrites pour une infection urinaire haute*

Prescriptions alternatives	Valeur absolue	Pourcentage
Fluoroquinolone	39	78 %
Céphalosporine de 3ème génération	15	30 %
Sulfaméthoxazole	7	14 %
Nitrofurantoïne	1	2 %

*Tableau 7*

Il est recommandé dans cette indication d'utiliser une C3G par voie parentérale ou une fluoroquinolone par voie orale d'emblée dès que possible [38]

Les fluoroquinolones présentent pour principaux avantages une excellente biodisponibilité, un traitement par voie orale d'emblée et la possibilité d'un traitement court, ainsi qu'un moindre effet sur la sélection d'E.BLSE que les C3G.

**Dans le cas d'une infection respiratoire chez une femme enceinte,** les réponses étaient variées, ce qui met en avant une méconnaissance des recommandations.

*Prescription pour une infection respiratoire chez une femme enceinte*

Prescriptions alternatives	Valeur absolue	Pourcentage
Macrolide	20	40 %
C3G	1	26 %
Sites internet (CRAT/Antibiocliv)	12	24 %
Synergistine	6	12 %
Fluroroquinolone	1	2 %
Avis spécialisé (infectiologue)	3	6 %
C2G	1	2 %
Ne sait pas répondre	1	2 %

Tableau 8

**Dans le cas d'une infection urinaire basse chez une femme enceinte,** les réponses étaient là encore variées.

*Prescription pour une infection urinaire chez une femme enceinte*

Prescriptions alternatives	Valeur absolue	Pourcentage
C3G	19	38 %
Sites internet (CRAT/Antibiocliv)	11	22 %
Fosfomycine-Trométamol	9	18 %
Macrolide	3	6 %
Nitrofurane	4	5 %
Sulfaméthoxazole	4	5 %
Fluoroquinolone	2	4 %
C2G	1	2 %
Ne sait pas répondre	1	2 %

Tableau 9

**Ces résultats sont en décalage avec les recommandations actuelles**, la SPILF ayant publié une mise à jour en décembre 2015. En effet, le traitement probabiliste de première intention recommandé est la fosfomycine-trométamol. Viennent ensuite la pivmécillinam, non considérée dans ce cas, puis la nitrofurantoïne et en dernier lieu céfixime ou ciprofloxacine, qui sera à éviter au maximum.

Les réponses obtenues reflètent en fait les recommandations précédentes, qui préconisaient l'utilisation d'une C3G, ou de nitrofurantoïne, puis l'amoxicilline-acide clavulanique, et enfin le cotrimoxazole. Il y a donc sur ce point un décalage entre prise d'information et mise en pratique.

De plus, le fait qu'un quart des médecins ne sache pas répondre montre que la prise en charge des femmes enceintes entraîne plus de précaution, et qu'elle n'est peut-être pas ancrée dans la routine.

#### **4.10 Synthèse**

L'étude de la première partie du questionnaire montrait majoritairement que :

- les médecins généralistes n'orientaient pas leurs patients vers l'allergologue, que ce soit en cas d'antécédent déclaré ou en cas de réaction aigüe d'allergie à la pénicilline.
- il n'y avait pas de protocolisation dans le choix d'utilisation des céphalosporines par les médecins généralistes dans ces situations.
- la mise en place de mesures de prévention était plutôt insatisfaisante.
- les médecins généralistes méconnaissaient totalement le réseau de soin pour l'exploration des allergies à la pénicilline.

L'étude des cas cliniques empiriques montrait que globalement, les médecins généralistes suivaient les recommandations officielles d'infectiologie chez l'adulte, hors contexte de grossesse, avec un certain retard d'application des modifications récentes, notamment un usage exagéré des fluoroquinolones. La prise en charge thérapeutique des femmes enceintes restait très floue.

## 5) Discussion

**Comment se fait-il que la majorité des médecins généralistes, en dépit des recommandations de l'AFSSAPS, ne dirigeait pas les patients potentiellement allergiques à la pénicilline vers un médecin allergologue ?**

Tout d'abord, il existe sans aucun doute une méconnaissance du réseau de soin pour la prise en charge allergologique, la quasi-totalité des médecins nous ayant cité les coordonnées d'allergologues de ville ne réalisant pas de bilan d'allergie aux antibiotiques. En pratique, pour l'ex-région Picardie, il n'existe que deux médecins aptes à réaliser les explorations d'allergie aux pénicillines, ce qui semble insuffisant. Cette méconnaissance du réseau et la faible représentation d'allergologues sur le territoire entraînent un allongement des délais de consultation ; médecins et patients peuvent être freinés par la pénibilité des démarches.

Au cours d'un de nos derniers entretiens, un médecin nous a exposé le parcours d'une de ses patientes, qu'il avait vaillamment adressée vers un allergologue suite à une manifestation cutanée lors d'un traitement par amoxicilline. Malheureusement pour lui et surtout pour elle, il l'avait adressée à un allergologue ne réalisant pas de tests pour les pénicillines, ainsi la patiente a accédé aux explorations allergologiques au bout de 16 mois, après plusieurs consultations infructueuses. On peut se poser la question de la méconnaissance du réseau au sein même des spécialistes et du CHU, puisqu'il n'existe pas un pôle dédié à l'allergologie, mais des consultations d'allergologie dans plusieurs services. Pour éviter que les patients ne soient perdus entre les services, c'est au médecin adresseur de fournir les coordonnées valides.

Or nous l'avons vu, les médecins généralistes interrogés n'adressaient pas correctement leurs patients, conséquence probablement à la fois d'un manque d'information de la part du CHU, et de l'absence de recherche à ce sujet par les médecins généralistes.

Comme souvent, la communication du réseau « ville-hôpital » doit être améliorée, une diffusion améliorée des compétences en allergologie au sein du CHU pourrait être bénéfique.

Certains médecins arguaient qu'ils ne conseillaient plus d'avis allergologique car les patients refusaient habituellement de rencontrer un allergologue. Nous pouvons comprendre facilement les réticences d'un patient qui vit depuis des années avec l'annotation « allergique à la pénicilline », et pour qui la portée d'une exploration allergique n'est pas évidente, puisque le médecin s'est toujours adapté à cette contrainte. Nous avons en effet la chance d'avoir à disposition plusieurs classes d'antibiotiques, efficaces et bien tolérés. A nous, médecins, de prendre le temps d'informer et d'expliquer aux patients l'intérêt de réaliser un bilan allergologique. Mais pour être convaincant, il faut déjà être convaincu !

## **Les recommandations concernant la conduite à tenir face aux allergies à la pénicilline sont-elles connues ?**

En effet, les médecins généralistes interrogés ne suivaient majoritairement pas la recommandation concernant l'avis spécialisé, et il en était de même concernant la prescription des céphalosporines, et le choix de prescription de céphalosporines était rarement argumenté. Le choix est là encore bien structuré grâce aux recommandations de l'AFSSAPS, en cas de réaction tardive sans signe de gravité, la prescription de céphalosporines est acceptée. Il semble que cet arbre décisionnel ne soit pas connu des praticiens, ou mis de côté, car son utilisation implique un interrogatoire minutieux afin de déterminer si la réaction, compatible avec une allergie, était retardée ou immédiate. Par ailleurs, cet interrogatoire n'aura de valeur que si le patient a une bonne connaissance de l'évènement qualifié d'allergique.

La peur du litige induit maintenant une approche de sécurité avant tout de la part des médecins généralistes. Il peut sembler plus simple, rapide et sécuritaire de se passer de toutes les  $\beta$ lactamines.

La mise à disposition d'un outil simplifié et rapide, par une structure telle que l'HAS, semble intéressante. Un questionnaire simplifié, et d'après nous, applicable en médecine de ville, est utilisé par le service de gynécologie-obstétrique du CHRU de Lille. Il est présenté en annexe 4.

En parallèle, la formation des médecins aux aspects fondamentaux et pratiques de l'allergologie devrait être approfondie, dans le cursus des études médicales comme dans les formations médicales continues.

Nous nous sommes interrogés sur la pertinence de la création d'un séminaire de « pré-installation libérale » par le Département de Médecine Générale de l'UPJV ou par le Conseil National de l'Ordre des Médecins, qui traiterait des thèmes problématiques les plus fréquemment rencontrés au cours de la première année d'exercice. Le DMG ayant les coordonnées de tous les internes de médecine générale, il leur serait possible de réaliser un questionnaire portant sur les difficultés après une année d'installation, ce travail pourrait éventuellement faire l'objet d'un travail de thèse.

Par le biais de ce mailing, le DMG pourrait également créer une newsletter pour communiquer auprès des médecins sur les derniers travaux de thèse réalisés au sein de la faculté.

## **Qu'en est-il des mesures de prévention des médecins généralistes ?**

Nous nous étions étonnés de ne pas avoir eu de déclaration de pharmacovigilance citée dans les mesures mises en place lors d'une réaction allergique à la pénicilline.

Pour rappel, les déclarations de pharmacovigilance constituent une obligation légale pour les professionnels de santé, et cette obligation a été étendue à tous les effets indésirables des médicaments par l'article L5121-25 du Code de Santé Publique (loi du 29 décembre 2011).

Nous supposons que cette obligation de déclaration des effets indésirables pourtant connus et référencés par le Vidal, est méconnue des médecins généralistes. En pratique, réaliser une déclaration de pharmacovigilance demande un peu de temps, ce temps inextensible qui manquerait si souvent aux médecins.

Une campagne d'information à ce sujet pourrait être organisée, avec délivrance de formulaire de déclaration d'effet indésirable auprès des médecins généralistes.

En ce qui concerne l'éducation du patient, c'est bien le rôle du médecin généraliste. L'information du patient concernant sa pathologie (ou l'absence de pathologie), ainsi que la démarche et l'intérêt des tests est essentielle. Par ailleurs, notifier à tort une allergie à un médicament dans le dossier d'un patient est lourd de conséquence à la fois pour le patient individuellement et pour l'antibiologie à grande échelle.

Nous notons que l'existence des cartes d'identité d'allergique n'est pas encore uniformément connue (annexe 5). Il s'agit pourtant d'un outil complémentaire de l'information du patient, puisqu'il supplée aux capacités de compréhension des patients. Elle est délivrée par le médecin qui pose le diagnostic d'allergie, et doit être présentée par les patients aux autres professionnels de santé si besoin.

### **Quel est l'impact de cette éviction des $\beta$ lactamines et du mésusage des antibiotiques ?**

Tout d'abord, nous pouvons rappeler l'impact écologique lié à cette éviction abusive des pénicillines voire des  $\beta$ lactamines, majoré par l'utilisation inutile d'antibiotiques en cas d'infections virales. La propagation des bactéries multirésistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. L'Organisation Mondiale de la Santé a publié en avril 2014 un rapport concernant la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale. Les principales conclusions de ce rapport étaient que la résistance aux carbapénèmes de *Klebsiella pneumoniae* s'était propagée à toutes les régions du monde, que le traitement par fluoroquinolones des infections urinaires dues à *E.Coli* était désormais inefficace pour plus de la moitié des patients dans certains pays du monde, que les céphalosporines de 3ème génération étaient inefficaces pour le traitement du gonocoque, pourtant traitement de dernier recours dans de nombreux pays du monde notamment en France. La résistance augmente également le coût des soins du fait de la prolongation des séjours à l'hôpital et des soins plus intensifs requis.

Nous nous étions étonnés de la forte représentation des fluoroquinolones dans le traitement de seconde intention des infections respiratoires basses. La SPILF a publié une mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones chez l'adulte en 2015 [36], où elle a notamment rappelé que l'utilisation des fluoroquinolones est associée à des effets indésirables cliniques et biologiques, ainsi qu'à des dommages collatéraux écologiques importants. En effet, les fluoroquinolones, par leur effet au sein du microbiote intestinal, peu importe leur indication et leur dosage, sont en partie responsables de l'actuelle émergence et diffusion des entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu, dont les infections requièrent de grandes difficultés de prise en charge (nombreux échecs des traitements voire impasses thérapeutiques). La résistance aux fluoroquinolones peut se développer en une seule ou plusieurs étapes. L'utilisation des fluoroquinolones lors d'infections dues à des souches porteuses d'une mutation de premier niveau fait courir le risque de sélection, conférant une résistance de haut niveau. L'importance de la documentation bactériologique d'une infection avant traitement est ainsi confirmée, notamment dans les cas des infections urinaires hautes, où les fluoroquinolones sont encore le traitement antibiotique de première intention.

Ainsi, les principales règles de prescription des fluoroquinolones ont été rappelées, comme éviter de les prescrire dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés, ne pas les prescrire de façon répétée chez un même patient, ne pas les utiliser en cas de prescription antérieure dans les 6 mois précédents (facteur important d'isolement de souche résistante). Leur prescription doit être réfléchie, lors d'une infection documentée, en évaluant bien la balance bénéfices/risques.

Nous comprenons là encore l'intérêt de ne pas exclure abusivement les pénicillines voire toutes les  $\beta$ lactamines chez un patient.

Pour faire face à cette situation de montée des résistances, il convient de préserver le plus de possibilités thérapeutiques et également l'efficacité des antibiotiques disponibles le plus longtemps possible. Il est donc nécessaire de réduire la consommation d'antibiotiques pour baisser la pression de sélection qui pèse sur les bactéries. Les plans de rationalisation des prescriptions et les campagnes de sensibilisation destinées au grand public semblent avoir un effet limité dans le temps. La communication auprès du grand public par les autorités de santé doit être améliorée, et nous pensons que les autorités de santé, telles que l'ARS, devraient réaliser une meilleure diffusion des risques liés aux résistances bactériennes. L'éducation doit débiter au plus jeune âge, nous pensons que sensibiliser les enfants au fonctionnement des antibiotiques et aux mécanismes de résistance dans les programmes scolaires serait une bonne initiative.

En outre, c'est en limitant la prescription d'antibiotiques aux situations qui le nécessitent réellement, qu'on limite d'une part le risque de sensibiliser à une réaction allergique et d'autre

part les réactions pseudo-allergiques liées à une infection virale.

Ainsi, il faut mettre à disposition des médecins des outils leur permettant d'appliquer au mieux les recommandations actualisées et les diffuser largement.

Nous pensons notamment au guide Antibioville [39], qui n'a jamais été cité comme aide à la prescription dans notre étude. Ce guide est rédigé et actualisé selon les recommandations tous les ans par Antibolor (réseau lorrain d'antibiologie), disponible en application pour smartphone ou en fichier pdf pour impression.

Le site internet Antibioclic [40] a lui été cité plusieurs fois, il s'agit d'un site créé par le Département de Médecine Générale de l'Université Paris-Diderot, qui est une aide à la prescription rationnelle d'antibiotiques. Ces outils intègrent les situations particulières telles que les allergies aux antibiotiques et la grossesse.

A notre échelle, une diffusion de ces outils pratiques au cours des Journées Thérapeutiques organisées par le CHU d'Amiens semble primordiale.

## **6) Conclusion**

Parmi les patients déclarés allergiques à la pénicilline, seulement 10% seraient réellement allergiques, les médecins généralistes ne devraient tenir compte que des tableaux précoces pour réaliser une éviction des pénicillines, et adresser au spécialiste en cas de doute. De plus, il faut retenir que les allergies croisées entre les pénicillines et les céphalosporines sont exceptionnelles, surtout avec les céphalosporines de 3ème génération (inférieur à 10%). Devant la montée des résistances aux antibiotiques et une efficacité moindre des autres molécules en fonction des pathologies, classer un patient comme allergique aux pénicillines est un lourd handicap.

Un rappel des recommandations sur la prise en charge des allergies à la pénicilline est nécessaire auprès des praticiens. Cette mise au point devrait être complétée par la création d'un réseau de soin ou d'une communication autour de l'offre de soins en allergologie dans la région.

Malheureusement, cette offre de soins est actuellement insuffisante. Dans tous les cas, c'est le rôle du médecin généraliste d'informer et d'éduquer le patient pour lui faire comprendre sa pathologie et l'intérêt des tests.

Par ailleurs, la diffusion des dernières recommandations concernant le bon usage des antibiotiques doit être poursuivie auprès des médecins généralistes, par la formation initiale et la formation médicale continue, et par le développement d'outils interactifs. La prise en charge de la femme enceinte est à travailler.

Enfin, la préservation de la santé à grande échelle passe par la sensibilisation de la population au problème des résistances bactériennes et de l'usage justifié des antibiotiques.

## 7) Bibliographie

- [1] Branellec A., Thomas M., Fain O., Kettaneh A., Stirnemann J., Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *Revue de Médecine Interne*. Avril 2008 ; 29(4) : 271–6.
- [2] Demoly P. Les allergies médicamenteuses. *Médecine Thérapeutique/ Pédiatrie*. 2007, 10(1) : p 34-43.
- [3] Haouichat H., Guénard L., Bourgeois S., Pauli G., De Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Déc 2002 ; 42(8) : p 779-792.
- [4] Demoly P., Piette V., Messaad D. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? *Revue des Maladies Respiratoires*. Avril 2002 ; 19(2) : p.260-262.
- [5] Blétry O., Kahn J.-E., Somogyi A. *Immunopathologie, Réaction Inflammatoire*. Paris : Masson, 2002. p. 25-29.
- [6] Pradal, M., Binbaum J., Vervloet D. *Traité d'Allergologie. Les allergies médicamenteuses*. Paris : Médecine Sciences – Flammarion ; 2003. p. 739-773.
- [7] Levine B.B., *Immunologic Mechanisms of Penicillin Allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man*. *New England Journal of Medicine*, 1966 ; 275 (20) : 1115-1125.
- [8] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France, Rapport thématique, 2012. p.10-19. Disponible sur <http://www.anism.sante.fr>
- [9] Institut de Veille Sanitaire. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques, *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2012, p.42-43.
- [10] Carbon C., Régnier B., Saimot G., Vildé J.-L., Yéni P. *Médicaments anti-infectieux*. Paris : Médecine Sciences – Flammarion ; 1994.
- [11] Guéant J.-L. Allergie à la pénicilline, une affaire de gènes. INSERM [en ligne]. Publié le 12 septembre 2014. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/allergie-a-la-penicilline-une-affaire-de-genes>.
- [12] Andreas J. B. Allergie immédiate aux médicaments : signes cliniques, signes d'alerte et pièges. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Avr 2006 ; 46 (3) :279-282.
- [13] Ponvert C. Physiopathologie et grands principes diagnostiques et thérapeutiques des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Déc 2000 ; 40(8): 793-803.

- [14] Laxenaire M.-C., Mertes P.-M. Accidents anaphylactiques. EMC – Médecine. Paris : Elsevier-Masson, Févr 2004 ; 1(1) : 59-69.
- [15] Roujeau J.-C., Bonnetblanc J.-M, Schmutz J.-L.Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention des toxidermies médicamenteuses. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Paris : Elsevier-Masson, 2012, 139 : 172-178.
- [16] Chaabane A., Aouam K., Boughattas N.A., Chakroun M. Allergie aux  $\beta$ lactamines : mythe et réalités. Médecine et Maladies Infectieuses. Paris : Elsevier-Masson, Mai 2009, 39 (5) : 278-287.
- [17] Mertes P.-M., Guéant J.-L., Demoly P. L'allergie aux antibiotiques. Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation, 2007, p. 535-546.
- [18] Kelkar P., Li J. Cephalosporin Allergy. The New England Journal of Medicine, 2001, 345 (11) : 804-809.
- [19] Ponvert C., Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux bétalactamines. Archives de Pédiatrie. Paris : Elsevier-Masson ; 2003, 10 (7) : 658-665.
- [20] Romano A., Gaeta F., Valluzzi R.-L., Caruso C., Rumi G., Bousquet P.-J. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins : Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010 ; 126 (5) : 994-99.
- [21] Blanca M., Romano A., Torres M.-J., Fernandez J., Mayorga C., Rodriguez J., et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. Jan 2009 ;64(2) : 183-193
- [22] Romano A., Guéant-Rodriguez R.-M., Viola M., Pettinato R., Guéant J.-L. Cross-Reactivity and Tolerability of Cephalosporins in Patients with Immediate Hypersensitivity to Penicillins. Ann Intern Med. 6 juill 2004 ; 141(1) : 16-22.
- [23] AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne]. Allergie à la pénicilline et aux céphalosporines. 2005. Disponible sur <http://www.afssaps.sante.fr>
- [24] Demoly P., Hillaire-Buys D., Raison-Peyron N., Godard P., Michel F.-B., Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. Médecine Sciences, 2003 ; 19 (3) : 327-33.
- [25] Ponvert C. Grands principes du diagnostic étiologique des réactions d'hypersensibilité immédiate aux médicaments et substances biologiques. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Juin 2007 ; 47(4) : 292-297.
- [26] Gruchalla R., Pirmohamed M. Antibiotic allergy. The New England Journal of Medicine, 2006 ;354 (6) : 601-609.
- [27] Demoly P. Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2008 ; 48 (1) : 32-38.

- [28] Raevens N. Allergie aux pénicillines : au-delà du flou artistique. La Revue de la Médecine Générale 2006 ; 234 : 302-309.
- [29] Leynadier F. Tests cutanés pour le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux et aux antibiotiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2002 ; 21 (1) : 113-120.
- [30] Bousquet P.-J., Rance F., Deschildre A., De Blay F., Lefrant J.-Y., Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2007 ; 47 (4) : 323-332.
- [31] Quéquet C. Les examens biologiques courants en allergologie, Le Quotidien du Médecin [en ligne], publié le 26 février 2015. Disponible sur : [http://www.lequotidiendumedecin.fr/fiche-pratique/2015/02/26/les-examens-biologiques-courants-en-allergologie\\_738396](http://www.lequotidiendumedecin.fr/fiche-pratique/2015/02/26/les-examens-biologiques-courants-en-allergologie_738396)
- [32] HAS-Haute autorité de Santé [en ligne]. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Publié en mai 2005. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage\\_IgE\\_synth.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_synth.pdf)
- [33] Demoly P., Bencherioua A.M., Kvedariene V., Messaad D., Sahla H., Benahmed S., Bousquet J. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2000 ; 40 (4) : 494-499.
- [34] Bouet P., Atlas de la Démographie Médicale 2016, Conseil National de l'Ordre des Médecins [en ligne], Janvier 2016. Disponible sur : [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas\\_de\\_la\\_demographie\\_medicale\\_2016.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf)
- [35] AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne]. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Mis à jour en novembre 2011. Disponible sur <http://www.afssaps.sante.fr>
- [36] SPILF – Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [en ligne]. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte, 2015. Disponible sur <http://www.infectiologie.com>
- [37] AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne]. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Mis à jour en juillet 2010. Disponible sur <http://www.afssaps.sante.fr>
- [38] SPILF – Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [en ligne]. Diagnostic et antibiothérapies des infections urinaires bactériennes de l'adulte. Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations initialement mises en ligne en mai 2014. Disponible sur <http://www.infectiologie.com>
- [39] Le réseau lorrain d'antibiologie [en ligne]. Antibioville, 2016. Disponible sur <http://www.antibiolor.org>
- [40] Université Paris Diderot, Département de Médecine Générale [en ligne]. Antibioclic, mis à jour le 30/06/2016. Disponible sur <http://antibioclic.com>

## 8) Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire

1) Etes-vous

- un homme
- une femme

2) Quel âge avez-vous ?

- <40 ans
- 41-50 ans
- 51-60 ans
- > 61 ans

3) Dans quel secteur exercez-vous ?

- rural
- semi-urbain
- urbain

4) Exercez-vous :

- en cabinet de groupe
- seul

5) Avez-vous une formation qualifiante en allergologie ?

- oui
- non

Si oui, laquelle :

6) Selon vous, quelle proportion de vos patients déclarent être allergiques à la pénicilline ?

- < 10%
- entre 10 et 25%
- entre 25 et 50 %
- entre 50 et 75 %
- plus de 75%

#### **Dans le cas d'un antécédent d'allergie déclarée à la pénicilline**

7) Orientez-vous le patient vers un avis allergologique, quelque soit le motif de la consultation ?

- oui
- non

Si oui, dans quel cas ?

- systématiquement
- uniquement en cas de réaction sévère immédiate
- à la demande du patient
- autre :

Si non, pour quelle(s) raisons (s) ?

- Manque de temps en consultation
- Délais trop longs pour l'obtention d'un rendez vous
- Inutilité de la demande d'après vous
- Refus habituel du patient
- Autre :

8) En l'absence d'exploration allergologique, que faites-vous si un traitement antibiotique est nécessaire et que la pénicilline est recommandée en première intention ?

- prescription d'une pénicilline
- autre :

9) Prescririez-vous des céphalosporines dans ce cas ?

- jamais
- toujours
- parfois, dans quel cas ?

**Dans le cas d'une réaction allergique survenant chez un patient adulte, lors d'un traitement par pénicilline que vous avez prescrit**

10) Orientez-vous le patient vers un avis allergologique ?

- oui
- non
  - Si oui, dans quel cas ?
  - Systématiquement
  - uniquement en cas de réaction sévère immédiate
  - à la demande du patient
  - autre :

Si non, pour quelle (s) raisons (s) ?

- Manque de temps en consultation
- Délais trop longs pour l'obtention d'un rendez vous
- Inutilité de la demande d'après vous
- Refus habituel du patient
- Autre :

11) Si aucun avis allergologique n'est pris, quelle sera votre attitude en cas de prochaine prescription d'antibiotiques, si les pénicillines étaient conseillées en première intention ?

- prescription de pénicilline
- autre :

12) Prescririez-vous des céphalosporines dans ce cas ?

- jamais
- toujours
- parfois, dans quel cas ?

13) En l'absence de consultation allergologique, mettez-vous des mesures en place ?

- oui
- non

Si oui, lesquelles ?

14) Pourriez-vous citer les coordonnées d'un médecin allergologue de votre région ?

15) Seriez-vous intéressés par la création d'un réseau sur ce thème ?

- Oui
- Non

16) Cette étude vous a-t-elle fait réfléchir et éventuellement changer d'avis sur cette question ?

- Oui
- Non

17) Selon vous, combien de fois par semaine êtes-vous confrontés à un changement d'antibiothérapie par rapport à vos habitudes/recommandations à cause d'un antécédent d'allergie aux pénicillines ?

**18) Situations cliniques empiriques chez un patient allergique à la pénicilline (Pour chaque situation, merci de donner une a deux propositions de substitution)**

Infections respiratoires

haute : ;

basse : ;

Infections urinaires

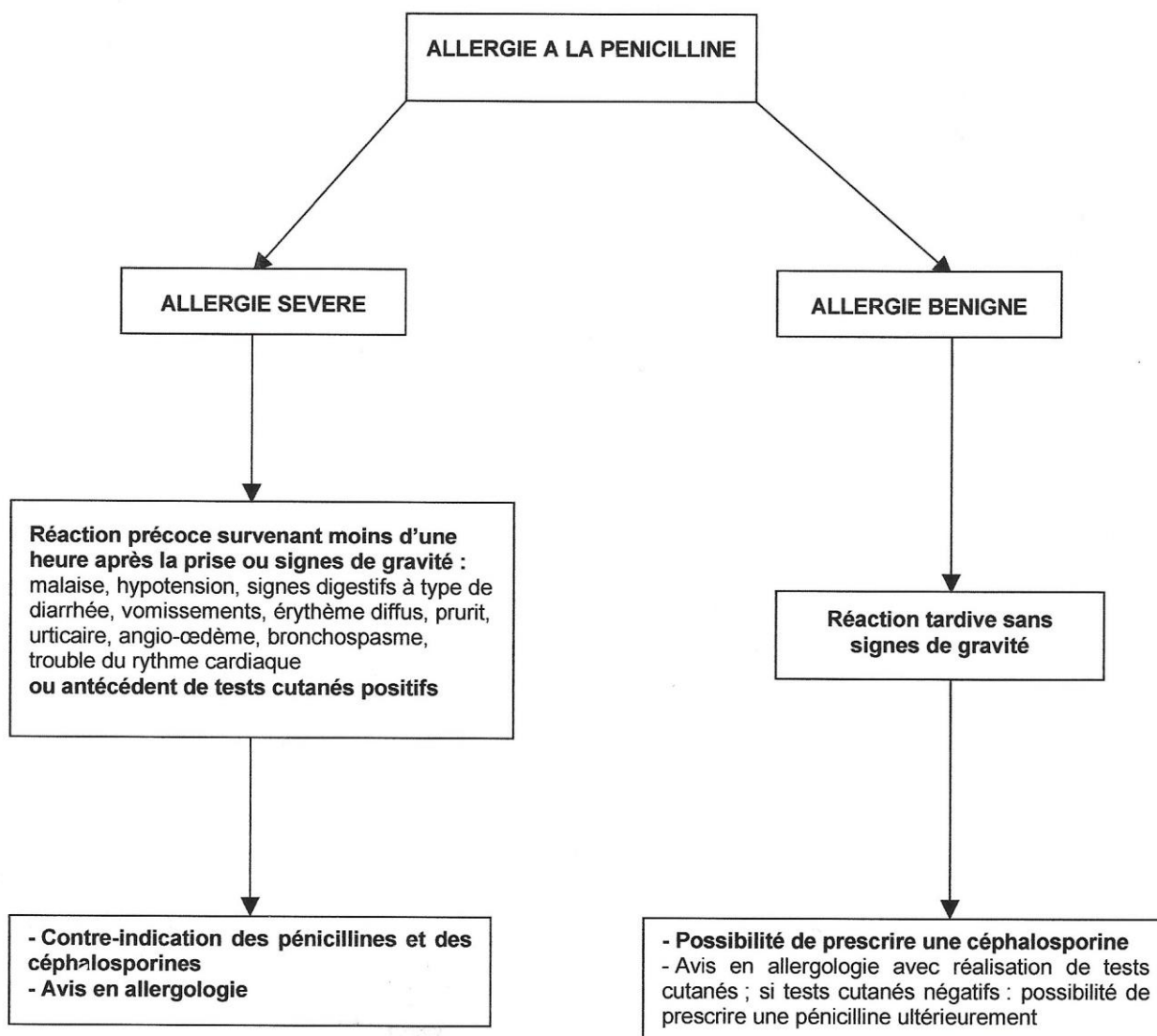
haute : ;

basse : ;

Infection respiratoire chez la femme enceinte :

Infection urinaire chez la femme enceinte :

## Annexe 2 : Prise en charge d'une allergie à la pénicilline



Source : AFSSAPS

### Annexe 3 : Synthèse des recommandations de l'HAS pour les situations cliniques présentées



Indications	1ère intention	2ème intention		Grossesse
		Sans CI aux céphalosporines	Avec CI aux céphalosporines	
Infections respiratoires hautes				
Angine	Amoxicilline	C2G (céfuroxime) C3G (cefprozime)	Macrolide	Les recommandations sont identiques, mais azithromycine et cotrimoxazole à éviter au 1er trimestre.
Otite moyenne aiguë		C2G C3G	Pristinamycine Cotrimoxazole	
Sinusite		C2G	Pristinamycine Cotrimoxazole	
Bronchite		Pristinamycine/ C2G/C3G	Macrolide Fluoroquinolone*	
Infection respiratoire basse	Amoxicilline	Pristinamycine ou C3G		idem
Infection urinaire haute	C3G ou FQ			C3G parentérale
Infection urinaire basse	Fosfomycine-Trométamol	Pivmécillinam Fluoroquinolone ou Nitrofurantoïne		Amoxicilline ou pivémicillinam ou Fosfomycine-Trométamol ou Triméthoprine** ou Nitrofurantoïne/SMX-TMP/C3G/FQ***

\* en l'absence de fluoroquinolone les 3 derniers mois

\*\* à éviter au 1er trimestre de la grossesse

\*\*\* pendant la grossesse, les FQ sont à éviter par prudence

## Annexe 4 : Exemple de questionnaire pour la prise en charge de l'allergie à la pénicilline

 <p><b>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</b> <b>Pôle Femme Mère</b> <b>Nouveau-né</b> <b>Hôpital Jeanne de Flandre</b></p>	<p><b>PROTOCOLE</b></p> <p><b>ALLERGIE A LA PENICILLINE : INTERROGATOIRE ET CAT</b></p>	<p>PR/OBS/068</p> <p>08/01/2016 Version 2</p> <p>Page 1 sur 1</p> 
<p><b>REDACTION</b></p> <p>NOM : C. Barre- Drouard, P. Richart, D. Poitrenaud, D. Subtil, K. Faure, A. Prevotat, B. Grandbastien, A. Beaugendre, C. Calteau, C Thellier Fonction : PU-PH, PH Visa :</p>	<p><b>VERIFICATION</b></p> <p>NOM : E. Clouqueur, D. Subtil, V. Debarge, K. Faure, P. Richart Fonction : PH, PU-PH Visa :</p>	<p><b>APPROBATION</b></p> <p>Réunion de protocoles de la clinique d'obstétrique du 08/01/2015 : D. Subtil, V. Debarge, P. Deruelle, P. Vaast, E. Clouqueur, G. Bleu, C. Lesot, MF Hernout, C. Thellier, S. Cordiez Fonction : PU-PH, PH, CCA, SF cadre, interne Visa :</p>

*Merci de nous transmettre vos remarques sur des imprécisions, des oublis ou des thèmes que vous souhaiteriez voir traiter. C'est le seul moyen d'adapter ces protocoles à notre pratique. Mail : elodie.clouqueur@chru-lille.fr*

**Patient(e)s concerné(e)s :** Allergie à la pénicilline déclarée

**But :** Éviter l'utilisation inadaptée d'antibiotiques

### Deux questions à poser en cas d'allergie à la pénicilline

1. La pénicilline a-t-elle été reprise depuis l'épisode d'intolérance ?

<input type="checkbox"/> oui sans réaction	→	→ PAS D'ALLERGIE → STOP
<input type="checkbox"/> oui avec même réaction <input type="checkbox"/> non	} →	→ ALLERGIE POSSIBLE, continuer l'interrogatoire

2. Si allergie possible, quels étaient les signes ?

<input type="checkbox"/> Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales <input type="checkbox"/> Vertiges <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Mycose	0	<b>PROBABLEMENT PAS D'ALLERGIE</b> → Pas de contre-indication aux <b>PENICILLINES</b> Utilisation de <b>Penicillines</b> recommandées si indiquées
<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Eruption <input type="checkbox"/> Urticaire	1	<b>ALLERGIE PEU GRAVE PROBABLE</b> → Contre-indication aux <b>PENICILLINES</b> <b>CEPHALOSPORINES</b> recommandées si indiquées
<input type="checkbox"/> Hospitalisation à cause de l'allergie <input type="checkbox"/> Choc anaphylactique <input type="checkbox"/> Malaise avec perte de connaissance <input type="checkbox"/> Œdème du visage, œdème de Quincke <input type="checkbox"/> Asthme, difficultés respiratoires, sensation d'étouffement	2	<b>ALLERGIE GRAVE probable</b> → <b>CONTRE INDICATION AUX BÉTALACTAMINES</b> <i>(Penicillines et céphalosporines)</i>

© Document interne, propriété du C.H.R.U. de LILLE


Source : Service de gynécologie-obstétrique du CHRU de Lille

## Annexe 5 : Carte d'identité de l'allergique

Cette carte doit être remplie et signée par un docteur en médecine.

Elle mentionne les allergies pouvant entraîner un risque médical important pour le sujet.

Il peut s'agir :  
d'allergies à des médicaments, à des aliments,  
à des hyménoptères...

  
**INSTITUT UCB DE L'ALLERGIE**  
Lutter ensemble contre l'allergie

Section Française - Division S.A. UCB  
1, rue Diderot - F Nanterre  
Tél : 01 47 29 44 44 - Fax : 01 47 29 45 16  
E-mail : disease.management.allergie@UCB-Group.com  
www.institutucb-allergie-fr.com

60002971

# CARTE D'IDENTITÉ DE L'ALLERGIQUE

**ATTENTION ! ALLERGIQUE !**

NOM \_\_\_\_\_

Prénom \_\_\_\_\_

Personne à prévenir, tél : \_\_\_\_\_

Je soussigné, Dr \_\_\_\_\_

certifie que ce patient(e) présente une allergie à :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fait à \_\_\_\_\_

le \_\_\_\_\_ signature :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Source : Institut UCB de l'allergie