



**HAL**  
open science

# Évaluation des pratiques professionnelles des médecins de la Marine Nationale dans la prise en charge des marins alléguant une allergie à la Pénicilline. Vers un changement des pratiques ?

Cyprien Chartois

## ► To cite this version:

Cyprien Chartois. Évaluation des pratiques professionnelles des médecins de la Marine Nationale dans la prise en charge des marins alléguant une allergie à la Pénicilline. Vers un changement des pratiques?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03181512

**HAL Id: dumas-03181512**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03181512v1>**

Submitted on 25 Mar 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# **THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE**

## **DIPLOME D'ETAT**

**ANNÉE 2021**

**Thèse présentée par : Monsieur CHARTOIS Cyprien**

**Interne des Hôpitaux des Armées, élève de l'École du Val de Grâce de Paris  
Né le 17 juillet 1994 à Trappes (78)**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02 MARS 2021**

---

***Evaluation des pratiques professionnelles des médecins de la  
Marine Nationale dans la prise en charge des marins alléguant  
une allergie à la Pénicilline. Vers un changement des pratiques ?***

---

**Président** Monsieur le Médecin Général DULOU Renaud

**Membres du jury** Madame le Professeur ANSART Séverine

Monsieur le Professeur LEROYER Christophe

Madame le Médecin en chef RIVIERE Emilie

**Directeur de thèse** Monsieur le Médecin en chef PONTIS Julien

## **AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

**Monsieur Cyprien CHARTOIS**

soutiendra sa thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en MEDECINE,

**Salle des Actes de la Faculté de Médecine de BREST Le Mardi 02 mars 2021 à 16 heures 00**

Le sujet traité est le suivant :

***" Evaluation des pratiques professionnelles des médecins de la Marine Nationale dans la prise en charge des marins alléguant une allergie à la Pénicilline. Vers un changement des pratiques ?"***

**JURY :**

**Monsieur le Professeur R. DULOU**

- *Président* - Professeur agrégé du Val de Grâce - Praticien Hospitalier – Ministère des Armées

**Madame le Professeur S. ANSART**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

**Monsieur le Professeur C. LEROYER**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

**Madame le Docteur E. RIVIERE**

Médecin en chef – Praticien Hospitalier – Ministère des Armées

**Monsieur le Docteur J. PONTIS**

Médecin en chef – Ministère des armées

**Le Président du Jury**

R. DULOU

**Le Directeur de l'U.F.R**

C. BERTHOU

**UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST**

---

**Doyens honoraires**

---

**FLOCH** Hervé (✕)  
**LE MENN** Gabriel (✕)  
**SENECAIL** Bernard  
**BOLES** Jean-Michel  
**BIZAIS** Yves (✕)  
**DE BRAEKELEER** Marc (✕)

**Doyen**

---

**BERTHOU** Christian

**Professeurs émérites**

---

<b>BOLES</b> Jean-Michel	Réanimation
<b>BOTBOL</b> Michel	Pédopsychiatrie
<b>CENAC</b> Arnaud	Médecine interne
<b>COLLET</b> Michel	Gynécologie obstétrique
<b>JOUQUAN</b> Jean	Médecine interne
<b>LEFEVRE</b> Christian	Anatomie
<b>LEHN</b> Pierre	Biologie cellulaire
<b>MOTTIER</b> Dominique	Thérapeutique
<b>YOUINOU</b> Pierre	Immunologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre**

---

<b>OZIER</b> Yves	Anesthésiologie-réanimation
-------------------	-----------------------------

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle**

---

<b>BERTHOU</b> Christian	Hématologie
<b>COCHENER-LAMARD</b> Béatrice	Ophthalmologie
<b>DEWITTE</b> Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
<b>FEREC</b> Claude	Génétique
<b>FOURNIER</b> Georges	Urologie
<b>GENTRIC</b> Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
<b>GILARD</b> Martine	Cardiologie
<b>GOUNY</b> Pierre	Chirurgie vasculaire
<b>LE MEUR</b> Yannick	Néphrologie
<b>LE NEN</b> Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>MANSOURATI</b> Jacques	Cardiologie
<b>MERVIEL</b> Philippe	Gynécologie obstétrique
<b>MISERY</b> Laurent	Dermato-vénérologie
<b>NONENT</b> Michel	Radiologie et imagerie médicale
<b>REMY-NERIS</b> Olivier	Médecine physique et réadaptation
<b>ROBASZKIEWICZ</b> Michel	Gastroentérologie

**SALAUN** Pierre-Yves  
**SARAUX** Alain  
**TIMSIT** Serge  
**WALTER** Michel

Biophysique et médecine nucléaire  
Rhumatologie  
Neurologie  
Psychiatrie d'adultes

---

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1<sup>ère</sup> Classe

---

**AUBRON** Cécile

Réanimation

**BAIL** Jean-Pierre

Chirurgie digestive

**BERNARD-MARCORELLES** Pascale

Anatomie et cytologie pathologiques

**BEZON** Éric

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

**BLONDEL** Marc

Biologie cellulaire

**BRESSOLLETTE** Luc

Médecine vasculaire

**CARRE** Jean-Luc

Biochimie et biologie moléculaire

**COUTURAUD** Francis

Pneumologie

**DE PARSCAU DU PLESSIX** Loïc

Pédiatrie

**DELARUE** Jacques

Nutrition

**DEVAUCHELLE-PENSEC** Valérie

Rhumatologie

**DUBRANA** Frédéric

Chirurgie orthopédique et traumatologique

**FENOLL** Bertrand

Chirurgie infantile

**GIROUX-METGES** Marie-Agnès

Physiologie

**HU** Weiguo

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

**HUET** Olivier

Anesthésiologie-réanimation

**KERLAN** Véronique

Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

**LACUT** Karine

Thérapeutique

**LEROYER** Christophe

Pneumologie

**MARIANOWSKI** Rémi

Oto-rhino-laryngologie

**MONCLA** Anne

Génétique

**MONTIER** Tristan

Biologie cellulaire

**NEVEZ** Gilles

Parasitologie et mycologie

**PAYAN** Christopher

Bactériologie-virologie

**PRADIER** Olivier

Cancérologie

**SIZUN** Jacques

Pédiatrie

**STINDEL** Éric

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

**VALERI** Antoine

Urologie

---

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2<sup>ème</sup> Classe

---

**ABGRAL** Ronan

Biophysique et médecine nucléaire

**ANSART** Séverine

Maladies infectieuses

**BEN SALEM** Douraid

Radiologie et imagerie médicale

**BROCHARD** Sylvain

Médecine physique et réadaptation

**BRONSARD** Guillaume

Pédopsychiatrie

**CORNEC** Divi

Rhumatologie

**GENTRIC** Jean-Christophe

Radiologie et imagerie médicale

**HERY-ARNAUD** Geneviève

Bactériologie-virologie

**L'HER** Erwan

Réanimation

**LE GAC** Gérald

Génétique

**LE MARECHAL** Cédric

Génétique

**LE ROUX** Pierre-Yves

Biophysique et médecine nucléaire

**LIPPERT** Éric

Hématologie

<b>NOUSBAUM</b> Jean-Baptiste	Gastroentérologie
<b>RENAUDINEAU</b> Yves	Immunologie
<b>SEIZEUR</b> Romuald	Anatomie
<b>THEREAUX</b> Jérémie	Chirurgie digestive
<b>TROADEC</b> Marie-Bérengère	Génétique

---

#### Professeurs des Universités de Médecine Générale

---

**LE FLOC'H** Bernard  
**LE RESTE** Jean-Yves

---

#### Professeur des Universités Associé de Médecine Générale (à mi-temps)

---

**BARRAINE** Pierre  
**CHIRON** Benoît

---

#### Professeur des Universités

---

**BORDRON** Anne

Biologie cellulaire

---

#### Professeur des Universités Associé (à mi-temps)

---

**METGES** Jean-Philippe

Cancérologie

---

#### Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

---

**JAMIN** Christophe

Immunologie

**MOREL** Frédéric

Biologie et médecine du développement et de la reproduction

---

#### Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1<sup>ère</sup> Classe

---

<b>BRENAUT</b> Emilie	Dermato-vénéréologie
<b>CORNEC-LE GALL</b> Emilie	Néphrologie
<b>DE VRIES</b> Philine	Chirurgie infantile
<b>DOUET-GUILBERT</b> Nathalie	Génétique
<b>HILLION</b> Sophie	Immunologie
<b>LE BERRE</b> Rozenn	Maladies infectieuses
<b>LE GAL</b> Solène	Parasitologie et mycologie
<b>LE VEN</b> Florent	Cardiologie
<b>LODDE</b> Brice	Médecine et santé au travail
<b>MAGRO</b> Elsa	Neurochirurgie
<b>MIALON</b> Philippe	Physiologie
<b>PERRIN</b> Aurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
<b>PLEE-GAUTIER</b> Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire
<b>QUERELLOU</b> Solène	Biophysique et médecine nucléaire
<b>SCHICK</b> Ulrike	Cancérologie
<b>TALAGAS</b> Matthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
<b>UGUEN</b> Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>VALLET</b> Sophie	Bactériologie-virologie

## **Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2<sup>ème</sup> Classe**

---

<b>BERROUGUET</b> Sofian	Psychiatrie d'adultes
<b>GUILLOU</b> Morgane	Addictologie
<b>ROBIN</b> Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
<b>ROUE</b> Jean-Michel	Pédiatrie
<b>SALIOU</b> Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>TROMEUR</b> Cécile	Pneumologie

## **Maîtres de Conférences de Médecine Générale**

---

**NABBE** Patrice

## **Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)**

---

**BARAIS** Marie  
**BEURTON-COURAUD** Lucas  
**DERRIENNIC** Jérémy

## **Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale**

---

<b>BERNARD</b> Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
<b>BOUSSE</b> Alexandre	Génie informatique, automatique et traitement du signal
<b>DANY</b> Antoine	Epidémiologie et santé publique
<b>DERBEZ</b> Benjamin	Sociologie démographie
<b>LE CORNEC</b> Anne-Hélène	Psychologie
<b>LANCIEN</b> Frédéric	Physiologie
<b>LE CORRE</b> Rozenn	Biologie cellulaire
<b>MIGNEN</b> Olivier	Physiologie
<b>MORIN</b> Vincent	Electronique et informatique

## **Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)**

---

**MERCADIE** Lolita                                      Rhumatologie

## **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

---

<b>BEAURUELLE</b> Clémence	Bactériologie virologie
<b>CHAUVEAU</b> Aurélie	Hématologie biologique
<b>KERFANT</b> Nathalie	Chirurgie plastique
<b>THULLIER</b> Philippe	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

## **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

---

**GUELLEC-LAHAYE** Julie Marie-Charlotte      Biochimie et biologie moléculaire

## **Professeurs certifiés / agrégés du second degré**

---

<b>MONOT</b> Alain	Français
<b>RIOU</b> Morgan	Anglais

**Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)**

---

**NGUYEN BA** Vinh

Anesthésie-réanimation

**DULOU** Renaud

Neurochirurgie

**Maîtres de Stages Universitaires - Référents (Ministère des Armées)**

---

**LE COAT** Anne

Médecine générale / Urgence

**SCELLOS** Olivia

Médecine générale



# REMERCIEMENTS

## À L'ÉCOLE DU VAL DE GRACE

**À Monsieur le Médecin Général Eric-Marie KAISER**

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de l'Ordre National de la Légion d'honneur

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

**À NOTRE PRESIDENT DE JURY**

**Monsieur le Médecin Général Renaud DULOU**

Médecin-chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées « Clermont Tonnerre »

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

*Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Pour votre intérêt à l'égard de ce travail, recevez le témoignage de notre profond respect.*

**À NOTRE DIRECTEUR DE THESE**

**Monsieur le Médecin en chef Julien PONTIS**

Ministère des Armées – Docteur en médecine générale

Chef du bureau Expertise et Recherche médicale pour les Forces Sous Marines

*Vous nous avez fait l'honneur d'être notre directeur de thèse. Nous vous remercions pour votre accompagnement et votre investissement pour la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.*

**AUX MEMBRES DE NOTRE JURY**

**Madame le Professeur Séverine ANSART**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de maladies infectieuses

**Monsieur le Professeur Christophe LEROYER**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de pneumologie

**Madame le Médecin en chef Emilie RIVIERE**

Praticien Hospitalier de pneumologie - Ministère des Armées

*Vous nous faites l'honneur de juger notre travail ; soyez assurés de notre sincère reconnaissance*

## MERCI

### **À mes parents,**

Pour m'avoir accompagné et soutenu depuis le début, en toutes circonstances. Merci de croire en moi à chaque instant.

### **À ma sœur, à mon frère,**

Pour votre présence à mes côtés, votre soutien et vos encouragements dans les moments difficiles autant que dans les succès.

Marguerite, ton énergie et ta passion dans ton travail comme dans ta vie personnelle, sont un exemple. Les philaeus n'ont qu'à bien se tenir... !

Jean-Désiré, notre centralien, ta curiosité est une qualité. Au terme de ton séjour en Ethiopie, je te souhaite d'autres belles aventures encore.

### **À mes grands parents,**

Qui m'avez soufflé l'idée de la médecine militaire. Grand Pa, je te dois ma carrière.

### **À mes amis,**

Anne Héloïse et Aymeric, merci pour votre amitié indéfectible. Merci à vous, Inès et Kilian, Adrien, Thibaut, Antoine, Annick, Malika, et à tous ceux de ma promotion.

### **Aux médecins de l'HIA Clermont-Tonnerre,** pour votre pédagogie et votre patience,

À Monsieur STEPHAN, pour les FAST écho et les footings de « décrassage » sur le GR34, à Monsieur MARCHANDOT fidèle représentant du secteur Grange Blanche, aux Docteurs LE COAT, RIOU, LOUARN, LAVAUD, RIBAND, CERZ, FOUILLANT, RIVIERE, ROUSSEAU, PROTIN, ERTZSCHEID, GRANIER, DEBITON, RICHERT, POUREAU, BONNEFOY, merci à tous les autres.

### **Aux médecins des forces,** croisés en garde et à l'Île Longue,

Les Docteurs DUBOST, PETIT, VANNIER, les médecins de la FAN et de la base navale. Vous nous faites partager votre passion de la médecine en milieu isolé et votre goût de l'aventure, sur et sous les mers. Vos récits sont autant de promesses d'aventures pour ma carrière future.

### **Au personnel paramédical,**

Pour votre soutien et pour m'avoir parfois soufflé la réponse.

### **Aux médecins allergologues militaires Docteurs VALOIS et PALEIRON,**

Pour votre relecture et vos conseils avisés.

### **À Olivier BOUILLAND,**

Pour ton investissement lors de mon semestre à l'Île Longue et pour m'avoir permis d'embarquer sur le *Borda* et sur le SNLE *Le Triomphant*. J'en garderai un souvenir éblouissant.

### **À Julien,**

Mon directeur de thèse ; pour m'avoir confié ce passionnant sujet qui incarne parfaitement la médecine au sein de la FOST. Merci pour ton accompagnement, dans l'écriture de ce travail, comme en garde aux urgences. Tu resteras pour moi un mentor.

## Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>12</b>
<b>Généralités sur l'allergie à la Pénicilline et enjeux pour la Marine Nationale</b>	<b>12</b>
Epidémiologie	12
Réactions croisées	13
Impacts de l'allergie à la Pénicilline	13
Recommandations de prise en charge par les médecins généralistes	13
Bilan allergologique : quels tests diagnostics ?	14
Pharmacopée dans la Marine Nationale : l'allergie aux Pénicillines est-elle un problème ?	14
Risques de l'allergie à la Pénicilline en situation d'isolement	15
Problématique de « l'allergie » alléguée aux Pénicillines et embarquement sur un bâtiment de la Marine Nationale : les objectifs de notre étude	16
<b>Matériel et Méthode</b>	<b>17</b>
Etape 1 : étude des dossiers médicaux de l'ESNLE	17
Etape 2 : questionnaire aux médecins de Marine	19
<b>Résultats</b>	<b>20</b>
Résultats de l'étude des dossiers LUMM et papier	20
Résultats du questionnaire aux médecins de Marine	22
<b>Discussion</b>	<b>23</b>
Etude des dossiers médicaux	23
A propos du questionnaire aux médecins de Marine	24
Est-il possible de faire mieux ? Point sur les recommandations et la pertinence des tests allergologiques	24
Un protocole de désensibilisation est-il adapté à notre situation ?	25
<b>Conclusion</b>	<b>26</b>
<b>Annexes 1 et 2</b>	<b>27</b>
<b>Annexe 3 : Recommandation pour la dé-labelisation des marins alléguant une allergie à la Pénicilline</b>	<b>28</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>30</b>

## Introduction

Le Service de Santé des Armées a pour mission d'assurer le soutien médical des forces, et notamment de la Marine Nationale. Son organisation permet d'assurer une chaîne d'évacuation du blessé depuis le lieu de la blessure jusqu'en métropole. Cependant, tous les bâtiments de la Marine, ne disposent pas d'un médecin à bord, mais parfois seulement d'un infirmier (Rôle 1).

Lorsqu'un patient ne peut être pris en charge à bord, il est évacué vers un bâtiment équipé de moyens médicaux plus développés, tel que le porte-avion ou les porte-hélicoptères amphibies (Rôle 2). Ces bateaux disposent de lits d'hospitalisation, de blocs opératoires, d'un scanner et de moyens de réanimation.

Le médecin affecté sur un bâtiment assure le suivi médical de son équipage, en mer, comme à terre. La préparation de la mission repose sur des visites médicales régulières des marins pour réévaluer leur aptitude à l'embarquement et dépister des pathologies risquant de se déclarer en mer.

Les médecins et infirmiers des sous-marins ou des bâtiments de surface exercent leurs missions dans des situations de réel isolement. Le recours à une aide de télé-médecine est parfois possible mais les conditions d'évacuation sanitaire sont souvent difficiles et les délais peuvent être très longs. La gestion des cas graves constitue alors un défi majeur. Certaines opérations de la Marine Nationale sont d'intérêt stratégique et l'évacuation d'un blessé est susceptible de remettre en cause la mission. C'est par exemple le cas des sous-marins nucléaires lanceurs d'engin (SNLE). Les causes évitables d'évacuation doivent donc être anticipées au maximum en amont de la mission. Le risque d'hypersensibilité à la Pénicilline est évalué dans ce contexte.

## Généralités sur l'allergie à la Pénicilline et enjeux pour la Marine Nationale

### Epidémiologie

Dans le contexte actuel de mésusage des antibiotiques et de résistances bactériennes, l'hypersensibilité à la Pénicilline représente un enjeu de santé publique. Environ 8% de la population générale en Europe et aux Etats Unis rapporteraient un antécédent d'hypersensibilité à la Pénicilline et 1% aux Céphalosporines (1). La réaction survient majoritairement avant l'âge de 20 ans (2). Parmi ces sujets, seuls 0.1% bénéficieraient de tests allergologiques pour explorer leur réaction (3). Or, les tests montrent que 90% de ces patients tolèrent la molécule, et que la réaction ne serait donc pas allergique (4).

L'hypersensibilité à la Pénicilline est relativement rare, l'anaphylaxie survient pour 0.02% des prescriptions (5).

D'après l'étude de Plard (6), l'allergie médicamenteuse représente 10.8% des consultations pour «allergie» en médecine générale. Les antibiotiques sont les médicaments les plus concernés : 40 à 50%, devant les AINS et les produits de contraste.

L'étude prospective de Thong (7) à Singapour a montré que les réactions cutanées représentaient 95.7% des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, avec en première position les éruptions maculo-papuleuses. Albin et al (8) montrent que 37% des sujets déclarant une réaction à la Pénicilline, disent avoir présenté un exanthème, 11.8% un angioedème, et 6.8% un choc anaphylactique.

## Réactions croisées

Les B-Lactamines sont constituées d'un noyau commun, et de chaînes latérales variables. Paradoxalement, les réactions croisées sont plus souvent dues aux similitudes entre chaînes latérales, plutôt qu'au noyau B-Lactam ([Annexe 1](#)). Lorsqu'une réaction est dirigée contre le noyau B-Lactam, l'allergie peut théoriquement concerner toutes les B-Lactamines. Le risque de réaction croisée entre Pénicillines et Céphalosporines est de 3%, principalement avec les Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> Génération (C1G) et 2<sup>e</sup> Génération (C2G), et de 1% avec les Carbapénèmes (2).

## Impacts de l'allergie à la Pénicilline

La Pénicilline représente 60% de la consommation d'antibiotiques en médecine de ville et hospitalière en 2016 (9). C'est la classe d'antibiotique la plus prescrite. La substitution d'une Pénicilline par un antibiotique de 2<sup>e</sup> intention présente des conséquences bactériologiques, chirurgicales et économiques.

### Impact bactériologique

La notion d'allergie à la Pénicilline conduit à la prescription d'un antibiotique de 2<sup>e</sup> intention, comme les Céphalosporines, les Quinolones, les Macrolides ou les Glycopeptides (10). Trente à 50% des prescriptions de Vancomycine sont dues à une impossibilité de prescription de Pénicilline aux Etats Unis (11). Ces molécules souvent plus onéreuses, ont un spectre plus étendu, mais ne sont pas forcément plus efficace, voire peuvent mener à l'échec du traitement (12). L'utilisation d'une molécule de spectre inutilement plus large comme les C3G, les Quinolones ou la Clindamycine, est corrélée à une hausse des infections de 30.1% par Entérocoque résistant à la Vancomycine (VRE), 23.4% par Clostridium difficile et de 14.1% par SARM, par rapport à ceux recevant une Pénicilline (3), (13), (14). L'utilisation de l'antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible est donc primordiale. Cette recommandation doit s'appliquer à bord des bâtiments de la Marine Nationale où la gestion d'une résistance et d'un échec d'antibiothérapie pourrait être compliquée.

### Impact chirurgical

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) en 2018, l'antibioprophylaxie préopératoire est indispensable pour la plupart des opérations car elle prévient 50% des infections du site opératoire (15). L'antibiotique le plus souvent recommandé en France est la Céfazoline (C1G). Bien qu'étant une C1G, aucune réaction croisée entre la Céfazoline et les Pénicillines n'a été rapportée (2). Une cohorte rétrospective démontre en 2017 que l'usage d'antibiotiques de seconde intention après une opération augmente de 50% le risque d'infection de site opératoire (16). Ce risque de complication, bien que faible en valeur absolue, serait préoccupante pour un médecin sous-marinier amené à opérer un patient et à assurer les suites opératoires en situation isolée.

### Impact économique

Le coût estimé de la substitution d'un antibiotique aux USA (3) en raison d'une allergie « alléguée » est 9 fois plus élevée que la réalisation de prick tests chez les patients alléguant une allergie. Sade montre qu'il existe un surcoût des antibiotiques de 63% chez les patients allergiques hospitalisés par rapport à ceux non allergiques (17).

## Recommandations de prise en charge par les médecins généralistes

L'allergie à la Pénicilline est un problème de santé publique, mais la prise en charge des patients reste pourtant floue pour la médecine générale, sans recommandation précise.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), nouvellement Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), recommandait en 2005 la réalisation d'un bilan allergologique quelle que soit la gravité de la réaction à la Pénicilline. L'éviction de la Pénicilline et

des Céphalosporines est de mise en cas de réaction sévère, en attendant le bilan allergologique. La prescription d'une Céphalosporine est possible en cas de réaction tardive et non grave (18). En mars 2014, la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) publie une note (info antibio N°43) qui autorise, sans bilan, la réintroduction de B-Lactamines en cas d'allergie de plus de 10 ans et à présentation exclusivement cutanée (19). La SFAR recommande actuellement d'éviter l'Amoxicilline et les C1G en cas de réaction immédiate sans gravité ; l'utilisation des C2G (sauf Céfamandole) et des C3G est possible. En cas de réaction survenant en per anesthésie, une investigation est impérative pour identifier l'allergène responsable (20).

Il manque donc pour les médecins généralistes, une recommandation uniforme émanant de la Haute Autorité de Santé (HAS) ou d'une société savante, préconisant d'effectuer systématiquement un bilan allergologique, ou donnant une conduite à tenir en cas d'allergie alléguée aux Pénicillines.

### Bilan allergologique : quels tests diagnostics ?

La consultation chez un allergologue aura pour but de déterminer si la réaction d'hypersensibilité est imputable au médicament en testant la molécule suspectée, et de rechercher d'éventuelles allergies croisées. Le diagnostic d'une réaction immédiate est établi à l'aide de prick tests, d'une intradermoréaction (IDR) et d'un test de provocation orale (TPO), tandis que celui d'une réaction retardée repose sur les patchs tests, l'IDR à lecture différée et le TPO.

La sensibilité et la spécificité des tests dépendent du type d'hypersensibilité et de la molécule testée. Si la valeur prédictive négative (VPN) des prick tests pour l'Amoxicilline peut atteindre 95% (21), leur valeur prédictive positive (VPP) est en revanche moins bonne avec 50 à 70% de faux positifs (22). Le dosage des IgE spécifiques est rarement indiqué car il manque de sensibilité (22).

Le test de première intention est le prick test. En cas de négativité, et si le produit est disponible sous forme injectable, il est éventuellement complété d'une IDR. En l'absence de réaction, un TPO peut alors être réalisé en milieu hospitalier. Il s'agit du seul test pouvant confirmer l'absence d'hypersensibilité à la molécule, si il est négatif (23). Si les prick tests ou l'IDR sont positifs, le TPO est contre indiqué par précaution et le diagnostic d'allergie est posé.

### Pharmacopée dans la Marine Nationale : l'allergie aux Pénicillines est-elle un problème ?

Les médecins de SNLE et les infirmiers isolés sur sous-marins nucléaires d'attaque (SNA), ont une dotation en antibiotiques figée pour leur mission. Elle est actualisée annuellement.

A contrario, les médecins responsables de l'infirmierie de chaque bateau de surface, choisissent leur propre dotation en médicaments. Ils sélectionnent les molécules qu'ils jugent indispensables, ainsi que leurs quantités, dans un catalogue « bâtiments de surface » de la Direction des Approvisionnements en Produits de Santé des Armées (DAPSA) en fonction de la durée et de la zone de déploiement. Les bâtiments sont répartis en fonction de leurs missions en deux catégories. Un catalogue est disponible pour chaque catégorie. Vingt et une spécialités d'antibiotiques sont proposées pour la première, et 19 pour la seconde. La répartition des B-Lactamines est présentée dans le Tableau 1, ainsi que les alternatives les plus courantes (3). Les B-Lactamines sont la famille d'antibiotiques comprenant le plus de molécules (Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactam), avec les Pénicillines en première position. Cette enquête sur la pharmacopée des bâtiments de la Marine Nationale démontre que des alternatives aux Pénicillines et Céphalosporines sont disponibles à bord. En revanche, cela ne résout pas le problème de l'efficacité moindre des traitements de seconde intention par rapport aux Pénicillines (12).

**Tableau 1 : Antibiotiques disponibles au catalogue de la DAPSA**

Catalogue antibiotiques	Bâtiment 1 <sup>er</sup> catégorie ; dont SNLE		Bâtiment 2 <sup>e</sup> catégorie ; dont SNA	
	Nbr de molécules	%	Nbr de molécules	%
B-Lactamine	9	43	7	36.8
Pénicillines *	5	23.8	5	26.3
Céphalosporines	3	14.3	2	10.5
Carbapénème	1	4.8	0	0
Antibiotiques de 2 <sup>e</sup> intention à bord (non exhaustif) **				
Quinolone	1	4.7	1	5.5
Glycopeptide	1	4.7	1	5.5
Lincosamide	1	4.7	1	5.5
Macrolide	2	9.5	2	11.1

\* Comprenant : Pénicillines A, M, Pivmécillinam et Pipéracilline (pour la 1<sup>ere</sup> catégorie uniquement)

\*\* Molécule de 2<sup>e</sup> intention les plus fréquentes, indépendamment de la bactérie et du site infectieux à traiter. (3)

## Risques de l'allergie à la Pénicilline en situation d'isolement

### Risque d'une allergie croisée

La gestion d'une hypersensibilité à la Pénicilline en situation d'isolement peut s'avérer particulièrement complexe et engage parfois le pronostic vital. Il n'existe pas de réaction allergique bénigne car les réactions initialement sans signe de gravité peuvent évoluer de manière défavorable. La levée de l'incertitude quant à la suspicion d'allergie est nécessaire, dans un premier temps, en raison de la gravité potentielle de la clinique. En cas d'allergie confirmée à la Pénicilline, il est ensuite essentiel de rechercher une réaction croisée avec une autre B-Lactamine, pour s'assurer de la sécurité d'emploi des antibiotiques de 2<sup>e</sup> intention et ne pas provoquer une nouvelle réaction. En d'autres termes, la gestion d'un patient « poly-allergique » en mer n'est pas envisageable.

### Bases physiopathologiques

La classification de Gell et Coombs définit quatre types de réaction d'hypersensibilité, dont les types I et IV sont les plus fréquents et peuvent être graves.

Le type I, l'anaphylaxie, est la forme d'hypersensibilité la plus fréquente. Elle survient chez 0.05 à 2% de la population, toutes causes confondues (24), mais elle est sous diagnostiquée, car ses formes cliniques sont très diverses. Son taux de mortalité est relativement faible, 0.3% (25). Toutefois, ce taux est estimé pour des prises en charge à terre, dans un pays dit « développé », et non pour des situations d'isolement.

Cette réaction fait intervenir les IgE, dans un délai de 10 minutes à 1 heure, et reste possible jusqu'à 6 heures. La première phase de la réaction lors d'un premier contact est asymptomatique. Les IgE sont synthétisées et restent latentes. La deuxième phase de l'allergie se manifeste cliniquement lors d'une nouvelle rencontre avec l'allergène. Les mastocytes relarguent massivement l'histamine qu'ils synthétisent. L'histamine entraîne une urticaire et un œdème des tissus profonds par augmentation de la perméabilité capillaire, une hypersécrétion bronchique et gastrique, une bronchoconstriction, et un choc distributif par vasodilatation. La libération de l'histamine est brutale, ce qui explique la rapidité de la réaction (26).

Le traitement repose sur l'adrénaline. Elle est indiquée dès lors qu'il existe une défaillance respiratoire ou hémodynamique. Son action multiple ; vasoconstrictrice, bronchodilatatrice, inotrope et chronotrope positive, bloque la cascade des médiateurs mastocytaires.



L'hypersensibilité de type IV est la deuxième réaction en termes de fréquence (1/10 000 expositions médicamenteuses). Le taux de mortalité est de 10% (27). Cette réaction, dépendante des lymphocytes T et des cytokines qu'ils synthétisent, survient entre 24h et plusieurs semaines après la prise médicamenteuse. La clinique se manifeste par des troubles cutanés (nécrolyses épidermiques de Stevens Johnson et de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée), DRESS, des défaillances multiviscérales cardiaques, rénales et hépatiques (28). Le traitement relève de la réanimation et nécessiterait une évacuation sanitaire immédiate.

### **Cas de l'allergie « alléguée » à la Pénicilline**

L'allergie à la Pénicilline peut se présenter sous les 4 types de Gell et Coombs, mais majoritairement sous les types I et IV. L'Amoxicilline est responsable de 50% des réactions anaphylactiques aux antibiotiques, suivie des Céphalosporines, des Quinolones et de la Pristinamycine (28). L'anaphylaxie secondaire à la Pénicilline surviendrait dans 0.004 à 0.015% des prises et serait fatale pour 0.0015 à 0.002% d'entre elles (29). Son pronostic n'est pas plus défavorable que celui des autres causes d'anaphylaxie.

La Pénicilline est une molécule trop petite pour déclencher elle-même une réaction immunitaire (30). Les IgE ne reconnaissent pas la molécule d'Amoxicilline isolée, mais plutôt son produit de dégradation en Pénicilloyl, sous forme d'haptène, c'est-à-dire conjugué à une protéine endogène (31). Les produits de dégradation des Céphalosporines sont en revanche mal connus (32).

La plupart des réactions d'hypersensibilité déclarées par les patients sont des éruptions cutanées urticariennes ou exanthématisées (7), survenue pendant l'enfance, à l'occasion de la mise sous antibiothérapie pour une fièvre ou une angine. Or, la majorité de ces infections sont secondaires à des virus, elles-mêmes responsables d'éruptions maculo-papuleuses indépendamment de toute prise médicamenteuse. Certains virus comme l'EBV donnent classiquement un exanthème qui peut être exacerbé lors de la prise – à tort – de Pénicilline A. Un érythème peut également apparaître lors d'une angine à Streptocoque. Ces réactions d'hypersensibilité de l'enfance ne sont pas d'origine allergique dans 90% des cas (28). Elles mettent en jeu de l'immunité innée (mastocytes, basophiles) sans action de l'immunité acquise (anticorps, lymphocytes). Elles sont sans gravité dans la majorité des cas. La clinique peut parfois mimer les symptômes de l'anaphylaxie mais le mécanisme n'est pas allergique.

L'urticaire est l'une des réactions pseudo-allergiques les plus fréquentes ; 15 à 20% de la population présente une poussée au cours de sa vie. La reprise du médicament impliqué dans une réaction urticarienne non allergique est possible, après une éventuelle prémédication par antihistaminique ou antileucotriènes (28). La clinique de l'allergie étant non spécifique, l'analyse de l'anamnèse par l'interrogatoire est donc primordiale avant de conclure à la nature de l'hypersensibilité.

### **Problématique de « l'allergie » alléguée aux Pénicillines et embarquement sur un bâtiment de la Marine Nationale : les objectifs de notre étude**

L'allergie à la Pénicilline conduit aujourd'hui à l'éviction de la molécule suspectée, et souvent à celle des Céphalosporines par crainte d'une réaction croisée. En mer, le médecin prive alors le patient de prescription de 43% de la pharmacopée disponible ([Tableau 1](#)). L'allergie « alléguée » à la Pénicilline est loin d'être systématiquement explorée alors qu'une majorité de ces patients ne seraient pas allergiques. Une allergie à la Pénicilline n'est pas rédhibitoire à l'engagement au sein de l'armée mais elle peut restreindre certaines aptitudes du militaire (33), (34).

A ce jour, aucune étude sur la prévalence et l'évaluation de la prise en charge par le médecin de Marine des patients étiquetés allergiques dans les armées françaises n'a été réalisée. Sans recommandation formelle, la prise en charge allergologique de ces allergies déclarées est donc

dépendante du médecin de Marine. Il est alors apparu nécessaire d'évaluer les pratiques des médecins de frégate, de sous-marins et des unités de soutien prenant en charge ces marins.

L'objectif principal était d'évaluer la proportion de marins ayant déclaré une allergie à la Pénicilline et n'ayant jamais bénéficié d'un bilan allergologique.

L'objectif secondaire était de décrire la prise en charge de ces patients par les médecins de Marine. Ces derniers ont notamment été interrogés sur le degré d'enquête menée autour de l'allergie supposée ; du simple interrogatoire jusqu'au bilan allergologique le plus complet.

La proportion de marins ayant bénéficié d'un avis spécialisé allergologique parmi ceux déclarant une allergie à la Pénicilline a été notre critère de jugement principal. Cette évaluation a été menée en étudiant les dossiers médicaux « papier » et informatiques de l'ensemble des sous-mariniers brestois sur SNLE. Deux critères de jugement secondaire ont été définis : le degré d'enquête autour de cette allergie lors d'une consultation ou d'une visite d'aptitude à servir (simple interrogatoire versus bilan allergologique), et le nombre et le type de difficultés liées à cet antécédent rencontrées en mission, évalués par un questionnaire envoyé à tous les médecins en poste opérationnel dans la Marine Nationale.

## Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle et rétrospective des pratiques professionnelles (EPP) concernant la gestion de l'allergie alléguée aux Pénicillines par les médecins généralistes servant dans la Marine Nationale. L'étude s'est effectuée en deux étapes : la première a été le recueil des informations sur les antécédents d'allergie issues des dossiers médicaux informatiques du logiciel unique médico-militaire (LUMM) et des dossiers « papier » des sous-mariniers brestois (recueil monocentrique et exhaustif de l'escadrille des SNLE (ESNLE) de Brest). La seconde a été l'envoi d'un questionnaire à tous les médecins de Marine français actuellement en exercice dans les unités opérationnelles.

### Etape 1 : étude des dossiers médicaux de l'ESNLE

#### **Caractéristiques des sujets**

Notre recueil des dossiers médicaux des marins affectés à bord d'un SNLE ou à l'ESNLE de Brest a été exhaustif, portant sur 864 dossiers, et représente presque 10% des marins embarqués de la Marine Nationale (9000 marins embarqués sur un bâtiment, sur 37 784 marins au total en 2019). Les sujets sont aptes médicalement à l'embarquement avec un fort niveau opérationnel. Les équipages de SNLE sont vus en consultation uniquement par les médecins sous-mariniers de Brest avant chaque départ. D'après les données de la population générale, il faudrait étudier 1000 dossiers pour obtenir 50 à 80 sujets alléguant une allergie à la Pénicilline (1). Il n'y a pas eu de calcul statistique pour déterminer le nombre de sujets nécessaires à inclure. Les critères d'inclusion étaient le fait d'être sous-marinier affecté sur SNLE, durant la période de mai à novembre 2019. Il n'y a pas eu de critère d'exclusion.

#### **Recueil des données**

Le logiciel LUMM présente une rubrique « allergie ». Cette rubrique a été étudiée pour 864 dossiers informatiques qui ont été ouverts un par un.

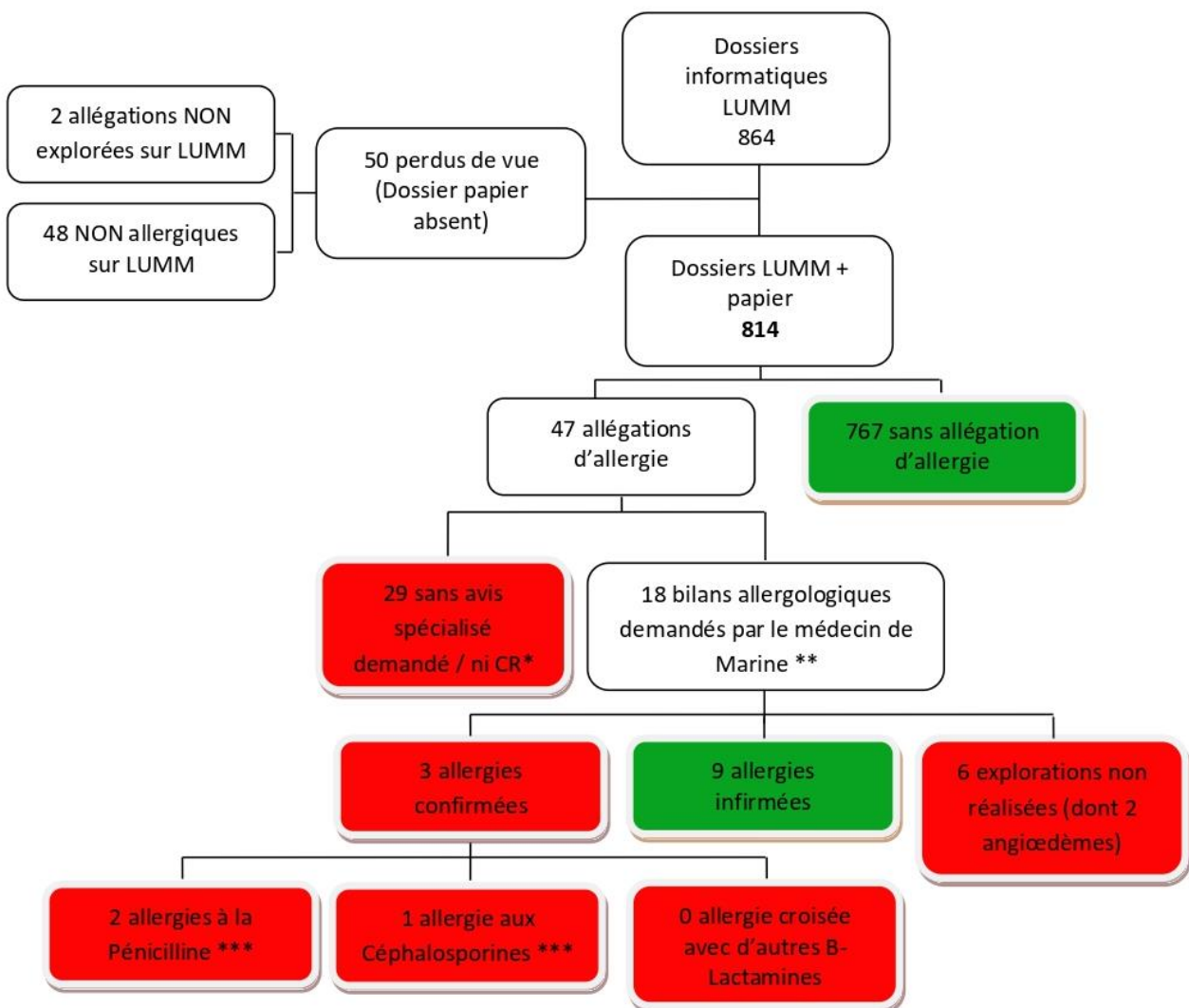
La notion d'allergie à la Pénicilline a d'abord été recherchée dans la synthèse médicale du dossier. Si le patient était noté sans allergie à la Pénicilline ou si la rubrique n'était pas renseignée, le dossier était refermé et le sujet considéré comme « non allergique ».

Si l'allergie à la Pénicilline était renseignée, une exploration plus complète du dossier était réalisée avec la recherche d'un compte rendu allergologique ou d'un courrier adressé à un allergologue, et un antécédent de traitement par Pénicilline malgré la notion d'allergie.

Le recueil était ensuite complété par l'étude des anciens dossiers papier avec la recherche de l'allergie déclarée lors de la visite initiale d'incorporation dans l'armée. Un sujet noté allergique dans un seul de ses deux dossiers, et a fortiori dans les deux, est considéré comme alléguant un antécédent d'allergie. Un compte rendu allergologique était recherché dans l'intégralité du dossier papier lorsque le sujet était noté allergique.

Le flow chart de ce recueil de données est présenté ci-après dans la [Figure 1](#). Cinquante sujets parmi les 864 ont été perdus de vue dans l'étude des dossiers papier en raison d'un changement d'affectation des équipages durant l'été 2019. Ces 50 dossiers informatiques, dont 2 notés allergiques non explorés sur LUMM, n'ont pas pu être complétés par l'étude des dossiers papier. Ils ont donc été exclus de l'étude.

**Figure 1 : Etape 1, flow chart de l'étude des dossiers médicaux des sous-marinières de Brest**



\*CR : compte rendu

\*\*Dont trois bilans réalisés durant l'enfance retrouvés par le médecin de marine

\*\*\*Exploration du risque d'allergie croisée non précisée

En ROUGE : risque de réaction si usage de Pénicilline

En VERT : usage possible de Pénicilline

## Etape 2 : questionnaire aux médecins de Marine

### **Destinataires du questionnaire**

Un questionnaire de 5 items, en Annexe 2, a été envoyé à 53 médecins de Marine en poste en unité opérationnelle (en surface et sous-marins), en novembre 2019. Ces médecins sont chargés des visites d'aptitude à partir en mission, au sein des forces sous-marines et de la force d'action navale de Brest, Toulon et d'outre-mer (exhaustive multicentrique). L'objectif était d'évaluer leur prise en charge pour les marins alléguant une allergie à la Pénicilline. Les questions ont été construites pour échelonner les types de prise en charge proposées ; de la simple inscription de l'allergie déclarée par le patient dans le dossier médical, à la prescription d'un bilan spécialisé. La dernière partie du questionnaire permettait de savoir si les praticiens avaient déjà été mis en difficulté, en situation opérationnelle, par la supposée allergie d'un patient au moment de lui administrer un antibiotique.

### **Accès au questionnaire**

Le questionnaire a été mis en ligne sur le site [www.surveymonkey.com](http://www.surveymonkey.com), accessible via un lien Internet. Un questionnaire au format Word a été envoyé par mail Intranet aux médecins n'ayant pas accès à Internet sur leur poste de travail. Les réponses du format Word renvoyées par mail Intranet n'ont pas pu être anonymes, mais ont été anonymisées par l'investigateur principal après leur réception.

### **Ethique**

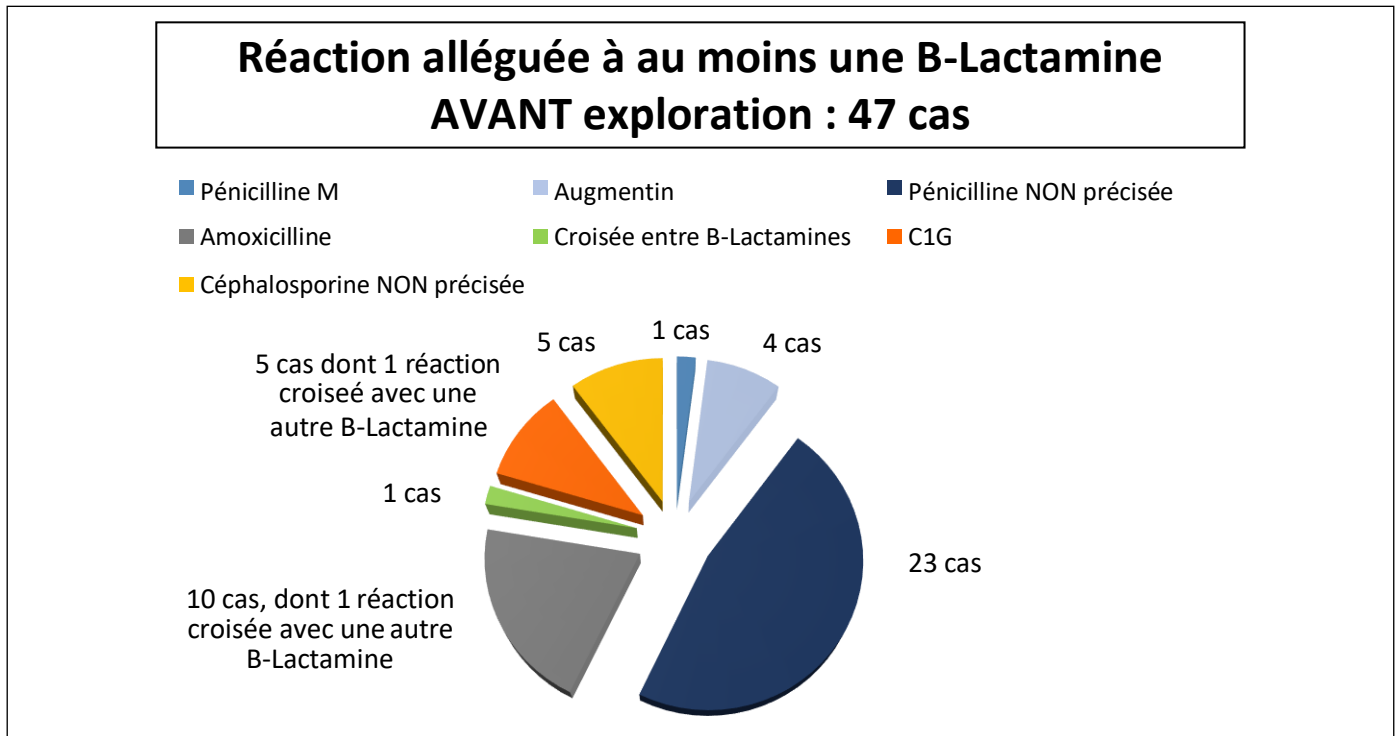
Le design de l'étude – étude rétrospective de données issues de dossiers médicaux secondairement anonymisées, et d'un questionnaire adressé à des praticiens, anonymisé – respecte les principes de la déclaration d'Helsinki et les impératifs d'éthique et de sécurité des patients imposés par la loi Jardé du 5 mars 2012 modifiée. Il a été validé par les comités d'éthique de la faculté de médecine et de l'hôpital militaire de Brest. L'étude a également été autorisée par les autorités médicales des états-majors opérationnels des forces sous-marines et de la force d'action navale.

## Résultats

### Résultats de l'étude des dossiers LUMM et papier

La répartition des B-Lactamines incriminées dans les réactions alléguées par les patients est donnée dans la [Figure 2](#). Parmi les 814 sujets, 5.8% (n=47) rapportent une allergie à au moins une B- Lactamine dont la majorité concerne les Pénicillines. Un seul cas de réaction croisée est retrouvé (2.12% des allégations d'allergie), entre l'Amoxicilline et une C1G.

**Figure 2**



La sémiologie des réactions alléguées est présentée dans le [Tableau 2](#). La sémiologie de la réaction croisée n'était pas décrite dans les dossiers.

**Tableau 2 : Sémiologies des réactions supposées secondaires à la prise de Pénicilline**

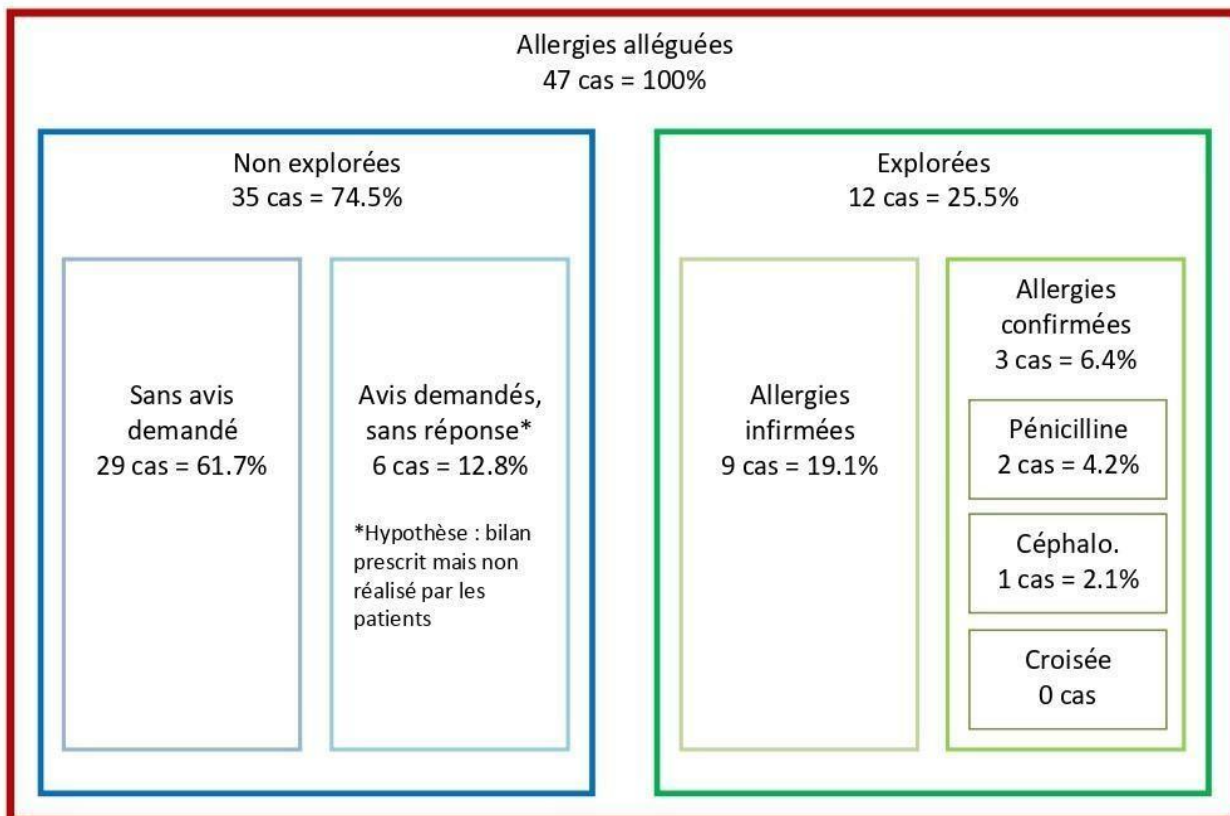
Sémiologie	Nombre de cas
NON décrite	28
Erythème	5
Urticaire	6
Eczéma	3
Eruption granuleuse	1
Œdème sans précision	1
Angioedème	3
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>

Parmi les sujets explorés, seulement 3 cas ont eu un bilan allergologique avant leur incorporation, retrouvé par le médecin de Marine dans le carnet de santé de l'enfance. Un cas a été confirmé allergique au Céfaclor (C1G). Un autre cas alléguant une allergie à l'Oracilline a bénéficié de prick tests, revenant négatifs d'après le carnet de santé, mais il est resté considéré « allergique » dans LUMM. Enfin, un cas rapportait un angioedème à la prise de Céphalosporines et le carnet de santé

indiquait que l'allergie a été écartée. L'interrogatoire n'était donc pas suffisant pour affirmer l'allergie pour ce cas. Deux autres cas rapportaient un angioœdème mais n'ont pas été explorés, ni dans l'enfance, ni en unité.

Certains sujets pourtant étiquetés allergiques dans leurs dossiers ont reçu un traitement par B-Lactamine : un cas noté « allergique » à la Pénicilline a reçu un traitement par Pénicilline, un cas allergique aux Céphalosporines, sans précision de la génération avec éviction de la molécule recommandée par l'allergologue, a reçu une association d'Amoxicilline – acide clavulanique. Un autre cas allergique à cette association a reçu de la Cefpodoxime (C3G). Aucune complication n'a été rapportée dans les dossiers.

**Figure 3 Synthèse des bilans allergologiques chez les sujets alléguant une allergie à la Pénicilline**



Un bilan allergologique a été prescrit par le médecin de Marine pour 18 patients (38.3%). Parmi eux, 12 ont effectivement été explorés, et 6 restent sans résultat. Parmi les explorés, seulement 3 allergies ont été confirmées (25%). Trente-cinq patients (74.5%) déclarant être allergique à la Pénicilline, dont l'unique cas d'allergie croisée alléguée (Pénicilline – Céphalosporine), n'ont pas eu de bilan allergologique (Figure 3).

D'éventuels croisements avec les Céphalosporines et notamment la Céfazoline, utile en chirurgie, n'ont donc pas été testés.

Dans notre cohorte comme dans la littérature, les C1G sont les Céphalosporines les plus incriminées (2), (35). Cinq cas rapportent une réaction aux C1G, contre aucune avec les C3G. Parmi les 12 réactions explorées, 2 allergies (16.7%) aux Pénicillines et 1 allergie (8.3%) aux Céphalosporines, sans précision de la génération, ont été authentifiées. Aucune allergie à la Céfazoline n'a été rapportée. La littérature montre qu'il existe 3% d'allergie croisée immédiate entre Céphalosporine et Pénicilline (2), notre étude n'en a pas retrouvé parmi les sujets explorés.

Les examens allergologiques ont écarté la suspicion d'allergie dans 75% des cas. Ces résultats sont légèrement inférieurs à ceux de la littérature qui révèlent 80 à 90% de tolérance à l'antibiotique (36).

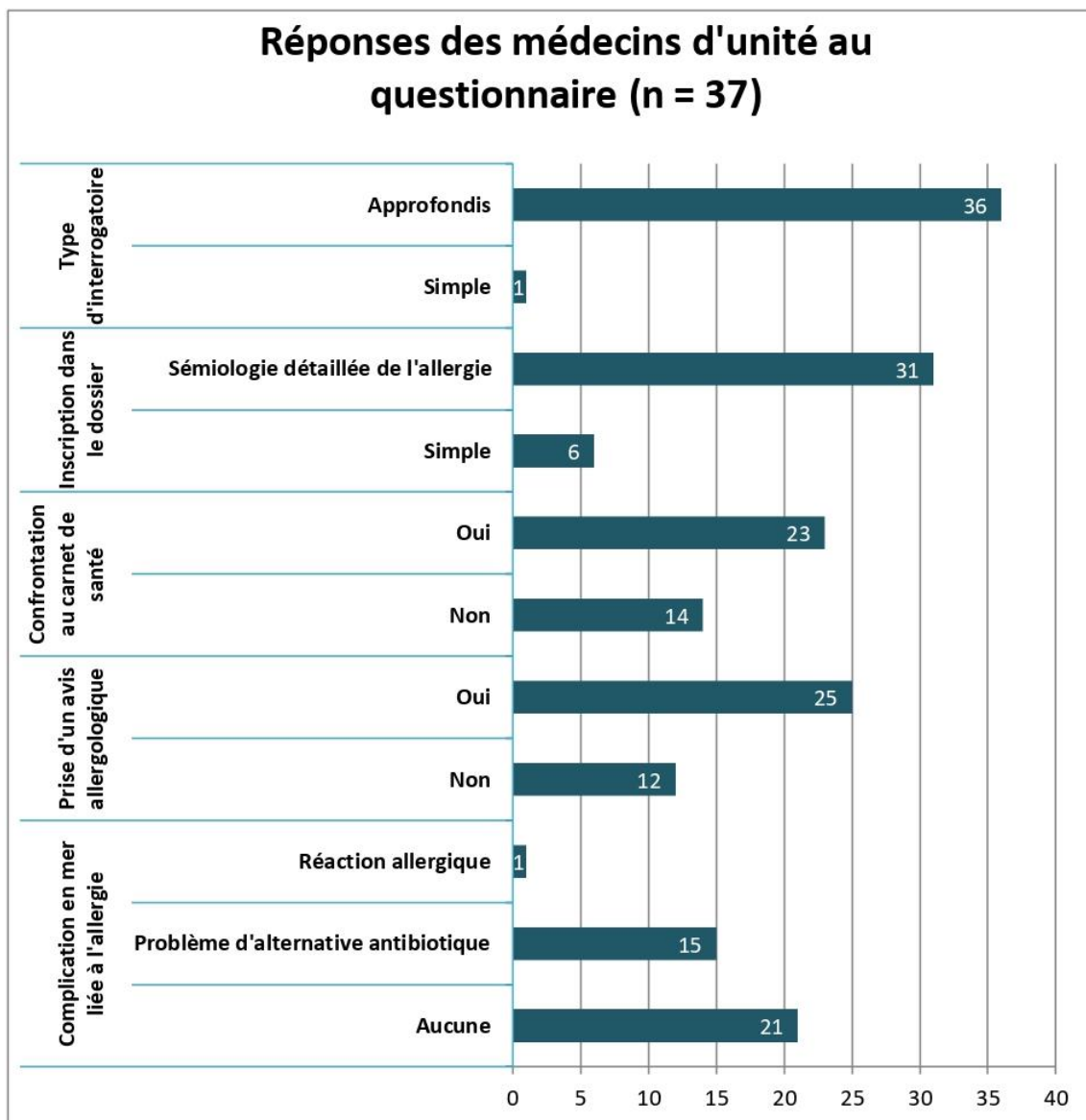
Au total, sur 47 marins déclarant être allergiques, 37 (78.7%) gardent une contre indication à la Pénicilline (35 non explorés + 2 confirmés allergiques), et théoriquement, à l'ensemble des B-Lactamines, plus une allergie confirmée aux Céphalosporines (80.8% ont donc une contre indication à au moins une B-Lactamine) (Figure 1). Cela représente 4.4% (38/864) des sous-mariniens embarqués sur SNLE.

### Résultats du questionnaire aux médecins de Marine

Le questionnaire a été envoyé à 53 médecins affectés dans des unités opérationnelles de la Marine Nationale, 37 ont répondu (taux de réponse 70%). Les réponses sont présentées dans la Figure 4.

Trente six (97%) médecins d'unité recherchent de manière approfondie l'anamnèse de la réaction supposée allergique (Sémiologie, délai d'apparition, durée de la réaction...). Le carnet de santé n'étant pas souvent disponible, ils ne sont que 23 (62%) à pouvoir confronter leur interrogatoire avec les données de l'enfance. Vingt-cinq médecins (67%) déclarent demander un avis allergologique. Seize médecins (43%) déclarent avoir déjà rencontré une difficulté en mission liée à l'allergie alléguée, dont un médecin qui rapporte un cas de réaction croisée.

**Figure 4 : Répartition des réponses aux questionnaires adressés aux médecins de Marine**



## Discussion

Notre étude est originale, son objectif était d'évaluer pour la première fois les pratiques professionnelles des médecins de Marine vis-à-vis de la problématique de l'allergie alléguée à la Pénicilline chez les marins. Les pratiques à ce sujet sont diverses et souffrent d'un manque d'harmonisation des recommandations pour les médecins généralistes civils et militaires. Elles méritent donc d'être étudiées.

### Etude des dossiers médicaux

Grâce à un recueil exhaustif avec un nombre élevé de sujets (N=864), notre étude est cohérente avec la littérature. Notre recueil retrouve 5.8% d'allégations d'allergie, proche des 8% de la population générale (10). L'étude des dossiers était monocentrique mais exhaustive, portant sur l'ensemble des dossiers informatiques et papier des sous-marinières de Brest (10% des marins embarqués de la Marine Nationale).

L'exploration des dossiers n'a pas pris en compte les marins de la force d'action navale, ni des bâtiments de surface, qui n'ont pas les mêmes références d'aptitude à l'emploi que la population des sous-marinières étudiés. Elle n'est donc pas strictement représentative de la population générale de la Marine.

La qualité de notre étude dépendait de la tenue des dossiers et de la sauvegarde des informations lors du passage des dossiers papier vers les dossiers informatiques en 2014. L'étude du dossier d'incorporation au format papier rempli par le patient lui-même avait pour objectif de réduire ce biais. Notre population est peu représentative de la population générale car elle présente des caractéristiques épidémiologiques propres : la quasi totalité des sujets inclus sont des hommes (seulement 3 femmes, sans allégation d'allergie), jeunes et en bonne santé. Or, l'étude d'Albin S. (8) montre qu'il existe un sexe ratio en faveur des femmes à 1.82 pour l'allergie à la Pénicilline. Notre étude souffre également d'un biais de sélection car les allergies sévères sont par essence inaptés à l'engagement militaire.

D'après nos résultats, la majorité des dossiers LUMM et papier sont incomplets sur la description sémiologique de la réaction, dès l'incorporation dans l'armée. Quand la clinique est renseignée, 11 sur 47 correspondent à un exanthème, un eczéma ou une urticaire, et 3 décrivent un angioœdème. Cette observation est cohérente avec la littérature, où la majorité des allégations d'allergie à la Pénicilline sont des exanthèmes maculo-papuleux (37).

L'interrogatoire et la description clinique seuls ne suffisent pas pour estimer si la réaction rapportée est une véritable allergie. En effet, 1 patient exploré pour un angioœdème sur les 3 de notre cohorte était finalement non allergique. Une urticaire ou un angioœdème devrait être exploré, la plupart étant non allergiques (28). De plus, lorsque la clinique décrite est fortement évocatrice d'une réelle allergie, la recherche des réactions croisées est impérative (36).

Une minorité des allégations d'allergie a été explorée de manière formelle : seulement 18 cas sur 47 ont été adressés à un allergologue, soit 38.3%. Un défaut d'observance des patients pour se rendre chez le spécialiste peut expliquer le faible nombre de comptes rendus allergologiques retrouvés dans les dossiers. La littérature montre que seuls 0.1% des cas déclarant une allergie à la Pénicilline aux Etats Unis bénéficient de tests allergologiques (3), malgré les recommandations américaines (38).

Les sujets explorés de notre cohorte ne montrent aucune allergie croisée aux C3G, y compris chez ceux pour qui l'allergie aux C1G est authentifiée. Les tests allergologiques permettent de confirmer l'usage des C3G en toute sécurité pour ces patients.

Le résultat le plus intéressant est le taux de sous-marinières pour qui l'usage des B-Lactamines serait contre indiqué du fait de leur « allergie » supposée ou confirmée ; s'élevant en moyenne à 4.7% d'un



équipage, ce qui est considérable. Le risque allergique n'est pas évalué pour 35 des 47 cas d'allergie alléguée (74.5%).

### A propos du questionnaire aux médecins de Marine

Cette partie de notre étude est intéressante car elle s'intéresse à l'ensemble des médecins de Marine exerçant actuellement en unité opérationnelle, sur le terrain. Le taux de réponse de 70% assure la représentativité de nos résultats. Il pourrait paraître difficile de les comparer aux données de l'étude de dossiers qui ne repose que sur des dossiers de sous-mariniers. Toutefois, ces marins, avant de devenir sous-mariniers, sont vus en visite d'aptitude initiale, dite d'incorporation dans la Marine Nationale, par au moins un médecin de Marine non sous-marinier. L'étude de dossier reflète donc la pratique globale des « médecins de Marine ».

Avant de commencer l'étude, nous supposions que les médecins de Marine adressaient peu leurs patients alléguant une allergie à la Pénicilline chez l'allergologue. Le questionnaire révèle que les médecins déclarent prescrire un bilan allergologique dans près de deux tiers des cas. Ce résultat diffère de celui de l'étude de dossiers qui retrouve une prescription de bilan allergologique pour seulement 38,3% des patients « allergiques ».

Cette différence peut s'expliquer par le biais de mémoire, et le caractère déclaratif du questionnaire. Ces réponses, ne reflétant pas les observations de terrain relevées par l'étude des dossiers, montrent toutefois que les médecins de Marine ont conscience du problème que peut poser l'allergie à la Pénicilline en mer. Seize médecins sur 37 (43%) rapportent avoir eu une difficulté en mer liée au choix d'une molécule de deuxième intention, dont une réaction croisée. Ces données montrent que la question de l'allergie à la Pénicilline est un problème bien réel en mission et que la question de sa prise en charge spécialisée en amont de l'embarquement mérite d'être posée.

Le risque est le produit d'une occurrence et d'une gravité : ici, 40% des médecins ont eu une difficulté de prescription, dont les conséquences auraient pu être graves.

La majorité des allergies alléguées n'étant pas fondée, il est donc justifié de les explorer pour éviter le recours inutile à un antibiotique de deuxième intention.

### Est-il possible de faire mieux ? Point sur les recommandations et la pertinence des tests allergologiques

Le questionnaire de l'ENDA (European Network of Drug Allergy) a pour but de préciser l'anamnèse de la réaction pour déterminer l'imputabilité du médicament et le mécanisme d'hypersensibilité. Ce questionnaire est difficile à réaliser en médecine générale. Il présente un biais de mémoire important, et sa VPP est médiocre (17 à 46%) (39).

Autegarden évalue dans son étude un autre algorithme destiné aux médecins généralistes, basé sur l'interrogatoire des patients pour évaluer l'authenticité de l'allergie à la Pénicilline. L'auteur recommande finalement de ne pas utiliser ce protocole en médecine de ville, où le risque de réaction grave reste possible malgré une manifestation clinique peu sévère. Toute réaction, même peu en faveur d'une allergie vraie devrait conduire à un bilan spécialisé sans délai (40).

Les allergologues militaires français Dr Valois et Paleiron (34) ne précisent cependant pas si une consultation allergologique doit être réalisée pour tous les patients alléguant une allergie à la Pénicilline, contrairement aux allergologues de l'armée américaine (41). Les allergologues militaires français proposent une approche opérationnelle en discutant au cas par cas de l'aptitude du militaire en fonction du résultat des tests allergologiques et des exigences de sa profession (34), alors que les allergologues militaires américains le recommandent pour des raisons essentiellement économiques et d'écologie bactérienne.

Devant le nombre important de tests négatifs, la fiabilité des prick tests à distance de la réaction a été remise en question : la négativité du test reflète-t-elle l'absence d'hypersensibilité du patient ? De nombreuses études ont montré que la sensibilité des prick tests diminuait dès la première année

suyvant la réaction, jusqu'à se négativer après 6 ans (42), (43). La fiabilité du diagnostic dépend donc du délai de réalisation du test après la réaction. La période optimale pour pratiquer les prick tests est comprise entre 1 mois et 1 an (28). L'exploration des réactions ayant eu lieu dans l'enfance est donc difficilement interprétable.

Faut-il répéter les prick tests en cas de résultat négatif, ou leur répétition est-elle à risque de resensibiliser le patient ? L'hypothèse étant que le premier prick test serait asymptomatique, comme un premier contact avec l'allergène, puis que le TPO provoquerait la réaction clinique.

Solensky montre que la répétition des prick tests ne provoque pas leur conversion (44). Les avis sont controversés, Blanca et son équipe (45) montrent qu'une resensibilisation peut avoir lieu lors de l'administration d'antibiotique, même à dose infra thérapeutique, chez des sujets ayant une négativation des tests allergologiques. D'autres équipes ne garantissent pas une désensibilisation totale à l'allergène avec le temps et recommandent de poursuivre son éviction malgré des prick tests négatifs (43), (46), bien que des tests cutanés seuls ne permettent pas de conclure.

Les prick tests ne traduisent qu'une hypersensibilité immédiate médiée par les IgE à la molécule testée. En cas de prick test négatif, le TPO est indiqué. Seul le TPO, à doses progressives, peut affirmer l'absence d'allergie s'il est négatif ; Aberer préconise de le réaliser le même jour que les prick tests s'ils sont négatifs (23). Toutefois, il est possible que la réalisation dans un temps rapproché (au cours de la même journée) des prick tests ou des IDR négatifs et le TPO, jouent le rôle d'un seul contact. Garcia préconise donc de répéter le TPO à distance pour éliminer une resensibilisation asymptomatique lors de la première batterie de tests (47), alors que Demoly obtient pour le TPO une VPN de 94% (48). Il faut cependant noter que les protocoles de TPO ne sont pas standardisés et que les pratiques sont variables entre centres (49).

Il est peu probable qu'un TPO soit négatif par induction d'une tolérance le temps du test, car le protocole de désensibilisation est réalisé plus lentement que le protocole du TPO et avec des doses initiales faibles ( $10^{-6}$ ) (50).

### Un protocole de désensibilisation est-il adapté à notre situation ?

La désensibilisation est possible pour les réactions retardées non grave et les réactions immédiates (grave ou non). L'administration de doses progressivement croissantes de l'antibiotique à intervalles réguliers inhibe la stimulation des mastocytes et des basophiles et leur capacité de capture des allergènes. Cependant, la tolérance ne dure que tant qu'il existe une pression de l'allergène sur les mastocytes. Elle disparaît si l'administration des doses est interrompue sur un intervalle de temps supérieur à la demi-vie de l'antibiotique, et une réaction allergique aura à nouveau lieu lors de la prochaine administration à dose thérapeutique (28). Le protocole n'est donc pas applicable à notre situation de mission opérationnelle.

## Conclusion

Notre étude montre que le taux de marins déclarant être allergiques à la Pénicilline approche celui de la population générale.

L'étude des dossiers des sous-marinières révèle que le risque allergique n'est pas anticipé pour 74.5% des patients étiquetés allergiques avant le départ en mer, alors que 43% des médecins de Marine déclarent avoir déjà été mis en difficulté par cette allégation d'allergie. Comme attendu, la problématique de la prise en charge de l'allergie à la Pénicilline est donc bien réelle dans la Marine Nationale et une harmonisation des pratiques s'impose.

Les études montrent que 90% de ces patients tolèrent la molécule, et que les données de l'interrogatoire par le médecin d'unité ne seraient pas suffisantes pour exclure de manière formelle une allergie, ni pour l'affirmer. Les tests allergologiques avec tests cutanés suivis, si négatifs, d'un test de réintroduction orale seraient donc indiqués. Le recours à un antibiotique de deuxième intention, et la prise de risque potentielle d'une allergie croisée sur une prescription nécessaire de C3G, pourraient être facilement évités en envoyant le patient en consultation allergologique avant la mission.

L'anaphylaxie par allergie croisée ou l'impasse thérapeutique par manque d'antibiotique alternatif sont rarissimes sur les bâtiments de la Marine Nationale. Pour autant, en situation d'isolement, le risque n'est pas uniquement une question d'occurrence mais aussi de gestion d'une situation clinique grave en milieu dégradé. Or il est possible de prévenir ce risque en proposant un bilan allergologique avant tout premier départ en mer d'un jeune marin déclarant être allergique. Nous proposons ici des recommandations pour réaliser cette évaluation chez nos marins avant leur première affectation sur un bateau ou un sous-marin. Les objectifs sont de confirmer ou d'infirmer une allergie supposée, et de rechercher des allergies croisées ou des poly-allergies qui pourraient remettre en cause l'aptitude du marin à naviguer en sécurité.

En accord avec les allergologues militaires Dr Valois, Rivière et Paleiron, nous formulons donc des recommandations pour la prise en charge de nos marins, en [Annexe 3](#), avec exploration systématique des allégations d'allergie à la Pénicilline. Dans ce cadre et pour obtenir un diagnostic fiable, il faudra standardiser les protocoles de test cutané et TPO entre les hôpitaux militaires «maritimes» de Brest et de Toulon.

## Annexes

### Annexe 1 : Exemples d'antibiotiques présentant des chaînes latérales variables similaires (35)

Chaîne SIMILAIRES aux Pénicillines		Chaîne DIFFERENTE des Pénicillines	
C1G	CEFALEXINE, R1 100% AMPICILLINE CEPHRADINE	C1G	CEFAZOLINE
		C2G	CEFUROXIME
C2G	CEFPROZIL R1 100% AMOXICILLINE CEFOXITINE CEFAMANDOLE	C3G	CEFOTAXIME CEFIXIME CEFTRIAXONE CEFTAZIDIME
		C4G	CEFEPIME
		Carbapénème	MEROPENEM IMIPENEM ERTAPENEM
		Monobactam	AZTREONAM R1 similaire à la CEFTAZIDIME (51)

### Annexe 2 : Questionnaire

#### QUESTIONNAIRE AUX MEDECINS D'UNITE

Devant un marin affecté sur une unité navigante déclarant être allergique à la Pénicilline au cours d'une consultation ou d'une visite médicale périodique (VMP) :

**1. Quel interrogatoire menez-vous ?**

- Simple recherche de l'antécédent de réaction lors d'une prise de Pénicilline
- Interrogatoire approfondi sur la sémiologie de la réaction

**2. Comment renseignez-vous le dossier médical du patient ?**

- Inscription simple de la notion d'allergie dans la rubrique renseignant les allergies
- Inscription d'un interrogatoire détaillé sémiologique de la réaction allergique dans le dossier (exanthème, urticaire, angioedème...)

**3. Confrontez-vous les dires du patient avec l'étude de son carnet de santé (rempli pendant l'enfance) pour rechercher des explorations et des comptes-rendus allergologiques ?**

- OUI
- NON

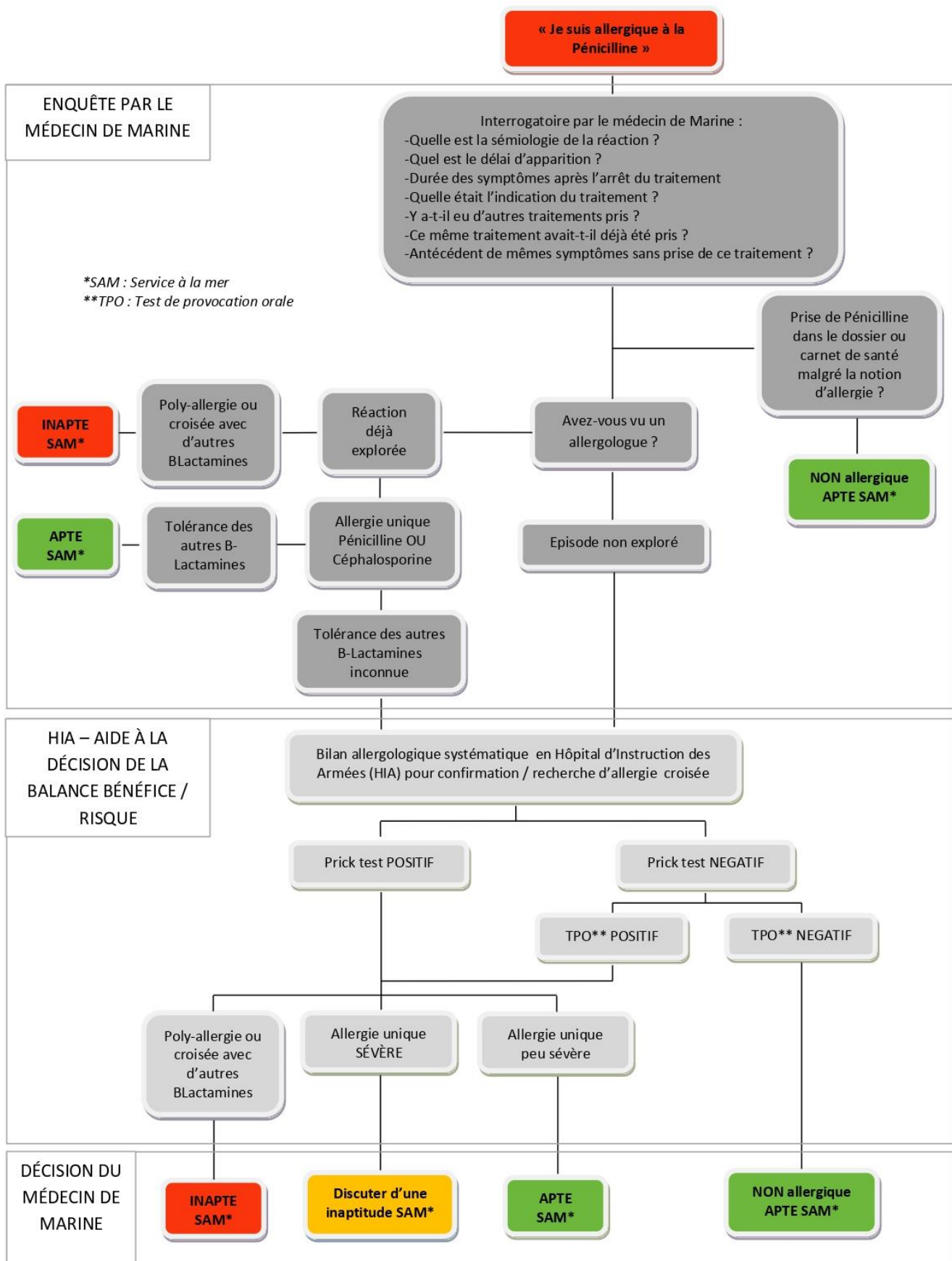
**4. Entre juillet 2017 et juillet 2019, avez-vous adressé des marins de votre effectif soutenu auprès d'un allergologue pour documenter cette allergie ?**

- OUI
- NON

**5. Au cours de votre carrière, une histoire d'allergie déclarée à la Pénicilline vous a-t-elle mis en difficulté en mer ?**

- NON
- OUI, des difficultés de prescription d'une alternative antibiotique
- OUI, des difficultés liées à une réaction allergique, notamment croisée

**ANNEXE 3 : Recommandation pour la dé-labellisation des marins alléguant une allergie à la Pénicilline (recto de la fiche de recommandation)**



## **ANNEXE 3 – suite (verso de la fiche de recommandation)**

### **Justification**

**Issue de la thèse « Evaluation des pratiques professionnelles des médecins de la Marine Nationale dans la prise en charge des marins alléguant une allergie à la Pénicilline.**

**Vers un changement des pratiques ?»**

**IHA CHARTOIS, MC PONTIS - 2021**

Prise en charge validée par les allergologues militaires MC RIVIERE, MC PALEIRON, MP VALOIS.  
Article soumis à Military Medecine le 16/01/21

Huit pourcent de la population déclarent avoir une allergie à la Pénicilline. En réalité, les tests allergologiques montrent que 90% de ces patients tolèrent la molécule (1). Les médecins de la Marine Nationale française sont confrontés à cette problématique alors qu'ils exercent en situation de réel isolement et qu'ils ne disposent que d'un nombre limité d'antibiotiques à bord, majoritairement de la famille des Pénicillines. Les risques liés à la prescription des antibiotiques doivent être anticipés par le médecin en amont de la mission. Actuellement, les militaires sont testés au cas par cas en fonction de leur poste et leur aptitude est discutée en fonction du résultat des tests allergologiques et des exigences de leur profession (2). L'objectif principal était d'évaluer la proportion de marins ayant déclaré une allergie à la Pénicilline et n'ayant jamais bénéficié d'un bilan allergologique, par l'étude des dossiers médicaux de 814 marins.

#### **MATERIEL ET METHODE**

Etude exhaustive monocentrique des dossiers médicaux informatiques et papier des sous-marinières brestois (n=864) évaluant la prise en charge allergologique de ceux alléguant une allergie à la Pénicilline, puis recueil multicentrique des pratiques des médecins de marine par un questionnaire anonymisé (n=37 sur 53 exerçant au moment de l'étude).

#### **RESULTATS (3)**

Quarante sept sujets sur 814 allèguent une allergie à la Pénicilline (5.8%). Parmi ces cas, seulement 12 (25.5%) ont bénéficié d'un bilan allergologique, dont 3 (6.4%) sont confirmés allergiques, sans réaction croisée entre B-Lactamines. D'après le questionnaire, 2 médecins sur 3 déclarent adresser leurs patients chez l'allergologue et 16 (43%) rapportent avoir eu des difficultés en mer en lien avec la prescription d'antibiotique pour ces patients.

#### **CONCLUSION**

L'étude des dossiers médicaux montre que le risque allergique et les difficultés de prescription d'une antibiothérapie en mer ne sont pas anticipés pour 74.5% des patients étiquetés allergiques. Une harmonisation des pratiques s'impose au sein de la Marine Nationale pour éviter l'usage d'un antibiotique de 2<sup>e</sup> intention et garantir la sécurité du patient en situation d'isolement. En accord avec les allergologues militaires français, nous formulons ici des recommandations pour une exploration systématique des allégations d'allergie à la Pénicilline.

#### **Bibliographie**

1. Lee RU, Banks TA, Waibel KH, Rodriguez RG. Penicillin Allergy...Maybe Not? The Military Relevance for Penicillin Testing and De-labeling. Mil Med. 01 2019;184(3- 4):e163- 8.
2. Valois A, Paleiron N. Allergie médicamenteuse et aptitude militaire. Rev Fr Allergol. 17 mars 2020;
3. Chartois C. Evaluation des pratiques professionnelles des médecins de la Marine Nationale dans la prise en charge des marins alléguant une allergie à la Pénicilline. Vers un changement des pratiques ? ; 2021.

## Bibliographie

1. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* nov 2014;14(11):476.
2. Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):643-62.
3. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin « allergy » in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2014;133(3):790-6.
4. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is This Patient Allergic to Penicillin?: An Evidence-Based Analysis of the Likelihood of Penicillin Allergy. *JAMA.* 16 mai 2001;285(19):2498-505.
5. Napoli DC, Neeno TA. Anaphylaxis to Benzathine Penicillin G. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 1 déc 2000;14(4):329-32.
6. Plard C, Fanello S, Paré F, Racineux J-L, Drouet M. Épidémiologie de la plainte allergique en médecine générale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* nov 2008;48(7):476-86.
7. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* mars 2003;90(3):342-7.
8. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):489-94.
9. Bien utiliser les antibiotiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)
10. Solensky R. Penicillin allergy as a public health measure. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2014;133(3):797-8.
11. Fraser TG, Stosor V, Wang Q, Allen A, Zembower TR. Vancomycin and Home Health Care. *Emerg Infect Dis.* oct 2005;11(10):1558-64.
12. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy.* 2020;75(2):273-88.
13. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 1998;27 Suppl 1:S75-83.
14. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant Enterococcus. *Emerg Infect Dis.* août 2002;8(8):802-7.
15. Mise à jour de la RFE Antibioprophylaxie 2017 [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/mise-a-jour-de-la-rfe-antibioprophylaxie-2017/>

16. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 18 janv 2018;66(3):329-36.
17. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* avr 2003;33(4):501-6.
18. Collège national des pédiatres universitaires - Conduite à tenir en cas d'allergie à la pénicilline - AFSSAPS 2005 [Internet]. Campus de pédiatrie - CNPU. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/infectiologie/site/html/2\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/infectiologie/site/html/2_2.html)
19. Info-antibio - Antibiotiques - Documents - SPILF - Infectiologie [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/info-antibio.html>
20. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA). Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mars 2011;30(3):212-22.
21. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, Akbar N, Lee AY, Cohen HW, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 23 mai 2018;
22. Park MA, Solensky R, Khan DA, Castells MC, Macy EM, Lang DM. Patients with positive skin test results to penicillin should not undergo penicillin or amoxicillin challenge. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2015;135(3):816-7.
23. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* sept 2003;58(9):854-63.
24. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* nov 2006;97(5):596-602.
25. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2014;133(4):1075-83.
26. Yoshimoto T. The Hunt for the Source of Primary Interleukin-4: How We Discovered That Natural Killer T Cells and Basophils Determine T Helper Type 2 Cell Differentiation In Vivo. *Front Immunol.* 2018;9.
27. Alipour Y. Syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). *Revue Médicale Suisse* vol 12, 684-690. 2016.
28. Nicolas JF. Hypersensibilité aux médicaments. *Rev Prat.* 2015;65:23.
29. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ.* 1968;38(2):159-88.



30. Sánchez-Gómez FJ, González-Morena JM, Vida Y, Pérez-Inestrosa E, Blanca M, Torres MJ, et al. Amoxicillin haptens intracellular proteins that can be transported in exosomes to target cells. *Allergy*. 1 mars 2017;72(3):385-96.
31. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med*. août 1987;107(2):204-15.
32. Madaan A, Li JT-C. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. août 2004;24(3):463-76, vi-vii.
33. Arrêté du 20 décembre 2012 relatif à la détermination du profil médical d'aptitude en cas de pathologie médicale ou chirurgicale.
34. Valois A, Paleiron N. Allergie médicamenteuse et aptitude militaire. *Rev Fr Allergol*. 17 mars 2020;
35. Bhattacharya S. The fact about Penicillin allergy : a review. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(1):11-7.
36. Pongdee T, Li JT. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. *Mayo Clin Proc*. 1 janv 2018;93(1):101-7.
37. Augey F. Urticaire et angio-oedème induits par les médicaments. *La Revue du Praticien*, vol 65; 972-6. 2015.
38. Evaluation and Diagnosis of Penicillin Allergy for Healthcare Professionals -CDC [Internet]. 2019. Disponible sur:<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/Penicillin-Allergy.html>
39. Park MA, Li JTC. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc*. mars 2005;80(3):405-10.
40. Autegarden E. Le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale : validation d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de référence.
41. Lee RU, Banks TA, Waibel KH, Rodriguez RG. Penicillin Allergy...Maybe Not? The Military Relevance for Penicillin Testing and De-labeling. *Mil Med*. 012019;184(3-4):e163-8.
42. Finke SR, Grieco MH, Connell JT, Smith EC, Sherman WB. Result of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am J Med*. janv 1965;38:71-82.
43. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Milani A. Positive allergological tests may turn negative with no further exposure to the specific allergen: a long-term, prospective, follow-up study in patients allergic to penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. juin 1996;6(3):162-5.
44. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med*. 8 avr 2002;162(7):822-6.
45. Blanca M, Garcia J, Vega JM, Miranda A, Carmona MJ, Mayorga C, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mars 1996;26(3):335-40.

46. Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin Does Not Reliably Predict Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2017;5(3):676-83.
47. García Núñez I, Barasona Villarejo MJ, Algaba Mármol MA, Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):41-7.
48. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy.* mars 2010;65(3):327-32.
49. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet J-C, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):40-5.
50. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy.* nov 2010;65(11):1357-66.
51. Moss RB. Sensitization to aztreonam and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics in high-risk patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 1991;87(1 Pt 1):78-88.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Military Medicine

### Alleged allergy to penicillin and isolation issues: towards new practices for French Navy?

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Full Title:</b>	Alleged allergy to penicillin and isolation issues: towards new practices for French Navy?
<b>Short Title:</b>	Allergy to penicillin, guidelines for French Navy
<b>Article Type:</b>	Feature Article and Original Research
<b>Section/Category:</b>	Operational Health/Medicine
<b>Keywords:</b>	de-labeling; penicillin allergy; Navy; medical fitness
<b>Corresponding Author:</b>	julien pontis, M.D. French Navy Brest, FRANCE
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	French Navy
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Cyprien Chartois, M.D
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Cyprien Chartois, M.D
	Aude Valois, M.D.
	Nicolas Paleiron, M.D.
	Emilie Rivière, M.D.
	Bertrand Elie, M.D.
	julien pontis, M.D.
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Manuscript Region of Origin:</b>	FRANCE

<p><b>Abstract:</b></p>	<p><b>Introduction :</b> According to the literature, 8% of the population claim to have an allergy to penicillin. Allergy tests show that 90% of these patients tolerate this molecule. Physicians working in the French Navy are faced with situations of real isolation and only have a limited number of antibiotics on board, the majority of which are penicillins. They must anticipate the risks linked to the prescription of antibiotics prior to the mission. However, there is no French recommendation, either military or civilian, intended for general practitioners clarifying the management and allergy assessments of patients alleging a history of allergy to penicillin. This study is the first to evaluate the professional practices of French military practitioners taking care of these patients. The main objective was to evaluate the proportion of sailors who reported an allergy to penicillin and who have never been referred for a consultation with an allergist, by studying the medical files of all the submariners working on the submersible ballistic nuclear submarines (SSBN) squadron in Brest. The secondary objective was to compare these data with the practices of Navy doctors by means of questionnaires.</p> <p><b>Material and methods :</b> Exhaustive monocentric study of the digital and paper medical files of Brest submariners (n=814) looking for allergist consultation reports in cases alleging an allergy to penicillin, then comparison with a multicentric collection of all Navy doctors' practices collected by an anonymised questionnaire (n=37 out of 53 practising at the time of the study).</p> <p><b>Results :</b> Forty-seven subjects out of 814 alleged an allergy to penicillin (5.8%). Among them, only 12 (25.5%) had undergone allergy tests, of which 3 (6.4%) were confirmed to be allergic, with no cross- reaction between B-Lactam antibiotics. Yet, according to the questionnaire, 25 doctors (67%) report referring their patients to an allergist and 16 (43%) report having had difficulties at sea in connection with the prescription of antibiotics for these patients.</p> <p><b>Conclusions:</b> A study of medical records shows that the allergic risk is not anticipated for 74.5% of patients labelled allergic, despite the difficulties encountered at sea. Standardisation of practices within the French Navy is necessary to avoid the prescription of second-line antibiotics, less effective and sometimes unavailable on board, and to improve patient safety in isolation situations. In agreement with French military allergists, we propose, in this article, guidelines for a systematic exploration of allegations of allergy to Penicillin in the French Navy.</p>
<p><b>Suggested Reviewers:</b></p>	
<p><b>Opposed Reviewers:</b></p>	

CHARTOIS Cyprien - Evaluation des pratiques professionnelles des médecins de la Marine Nationale dans la prise en charge des marins alléguant une allergie à la Pénicilline. Vers un changement des pratiques ? - 36 f, 6 fig, 3 tabl.

Th. : Méd. : Brest 2021.

**RESUME** : Selon la littérature, 8% de la population déclarent avoir une allergie à la Pénicilline. Les tests allergologiques montrent que 90% de ces patients tolèrent en réalité la molécule. Les médecins exerçant au sein de la Marine Nationale sont confrontés à des situations de réel isolement et ne disposent que d'un nombre limité d'antibiotiques à bord. Les risques liés à la prescription des antibiotiques doivent être anticipés par le médecin en amont de la mission. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de marins ayant déclaré une allergie à la Pénicilline et n'ayant jamais bénéficié d'un bilan allergologique.

Quarante sept sujets sur 814 allèguent une allergie à la Pénicilline (4.7%). Parmi ces cas, seulement 12 (25.5%) ont bénéficié d'un bilan allergologique, dont 3 (6.4%) sont confirmés allergiques, sans réaction croisée entre B-Lactamines. D'après le questionnaire, 36 médecins (97%) déclarent adresser leurs patients chez l'allergologue et 16 (43%) rapportent avoir eu des difficultés en mer en lien avec la prescription d'antibiotique pour ces patients.

L'étude des dossiers médicaux montre que le risque allergique n'est pas anticipé pour 74.5% des patients étiquetés allergiques, malgré les difficultés rencontrées en mer. Une harmonisation des pratiques s'impose au sein de la Marine Nationale pour éviter la prescription d'un antibiotique de 2<sup>e</sup> intention et garantir la sécurité du patient en situation d'isolement. En accord avec les allergologues militaires français, nous formulons des recommandations pour une exploration systématique des allégations d'allergie à la Pénicilline.

**MOTS CLES** : EPIDEMIOLOGIE – MARINE NATIONALE - SOUS MARIN NUCLEAIRE – ALLERGIE PENICILLINE – MEDECINE GENERALE - RECOMMANDATION

**JURY** : Président : Monsieur le Professeur DULOU Renaud

Membres : Madame le Professeur ANSART Séverine

Monsieur le Professeur LEROYER Christophe

Madame le Médecin en Chef RIVIERE Emilie

Monsieur le Médecin en Chef PONTIS Julien

**DATE DE SOUTENANCE** : 02 mars 2021