



**HAL**  
open science

# État des lieux concernant la pratique des médecins généralistes de Normandie Occidentale face aux suspicions d'allergies à l'amoxicilline, et évaluation du vécu et des connaissances des patients

Aude Joly

## ► To cite this version:

Aude Joly. État des lieux concernant la pratique des médecins généralistes de Normandie Occidentale face aux suspicions d'allergies à l'amoxicilline, et évaluation du vécu et des connaissances des patients. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03376373

**HAL Id: dumas-03376373**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03376373>**

Submitted on 13 Oct 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.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

-----  
UFR de SANTÉ

Année 2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2021

par

JOLY Aude

Née le 08 mai 1991 à Mont Saint Aignan (76)

**TITRE DE LA THÈSE :**

État des lieux concernant la pratique des médecins généralistes de Normandie Occidentale face aux suspicions d'allergies à l'amoxicilline, et évaluation du vécu et des connaissances des patients.

**Président :** **Monsieur le Professeur VERDON Renaud**

Membres : Monsieur le Docteur PITHON Anni, Directeur de thèse

Monsieur le Docteur HUMBERT Xavier

Monsieur le Docteur OLLIVIER Yann

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie

M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

### **PRCE**

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	BROSSIER David	Pédiatrie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	MOLIN Arnaud	Génétique
M.	SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

M. HUBERT Xavier

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

# Remerciements

Merci au Pr Renaud VERDON qui me fait l'honneur d'être le Président de mon Jury.

Merci au Dr Anni PITHON qui a été mon Directeur de thèse, merci pour vos relectures et vos appréciations encourageantes.

Merci aux Docteurs Xavier HUMBERT et Yann OLLIVIER d'avoir accepté de participer à mon Jury.

Merci à mes parents et à mes deux formidables soeurs qui me sont d'un grand soutien. Mais également à mon beau-frère François, presque comme un frère depuis le temps. A mes deux petits grumeaux Léon et Marceau, vous êtes mes rayons de soleil. Sans oublier Antoine, mon deuxième beau-frère préféré.

Merci à toute ma famille et particulièrement à mes grands-parents, vous m'avez fait grandir et m'avez inculqué de belles valeurs.

Merci à Amaury, ta compagnie pour ces longues études m'a été d'une grande aide et je garde d'affectueux souvenirs de nos révisions ensemble.

Merci à Corinne et Pascal qui sont toujours à l'écoute et aux petits soins.

Merci à Amélie, Lyly et Mélichou, mes amies indéfectibles malgré la distance.

Merci à Loulou, Chachou, Emilie et Alexandra sans qui les années de fac n'auraient pas été aussi belles et pour tous les moments d'amitié qu'il nous reste à partager.

Merci à tous les copains de la fac de Rouen, je garde de merveilleux souvenirs en votre compagnie, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres.

Merci à Betty, à Pauline et aux autres belles rencontres caennaises.

Merci à mes maîtres de stage en médecine générale : Thomas, Céline, Véronique, Patrick (ainsi que sa femme Béatrice pour tous ses bons petits plats), Vincent, Eric et Richard qui m'ont fait aimer ce métier par leurs qualités humaines et professionnelles.

Merci à toutes les belles personnes que j'ai rencontré pendant mes stages (étudiants, médecins, infirmiers et infirmières, secrétaires, patients, etc.).

# Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

BGN : Bacille Gram Négatif

BGP : Bacille Gram Positif

BLSE : Bêta-Lactamases à Spectre Etendu

CGN : Cocci Gram Négatif

CGP : Cocci Gram Positif

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EBV : Epstein-Barr Virus

HAS : Haute Autorité de Santé

HHV6 : Human Herpesvirus 6

HHV7 : Human Herpesvirus 7

HLA-DRA : Human Leukocyte Antigen-DR Alpha

IgE : Immunoglobuline E

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

QCM : Questionnaire à Choix Multiples

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NET : Nécrolyse Epidermique Toxique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngée

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TDR : Test de Diagnostic Rapide

# INDEX Tableaux et figures

Figure 1. Nomenclature des réactions allergiques et non allergiques.....	p2
Tableau 1. Classification de Gell et Coombs.....	p5
Figure 2. Noyau $\beta$ -lactame.....	p8
Tableau 2. Classification des réactions anaphylactiques.....	p15
Tableau 3. Récapitulatif (Mécanismes immunologiques des allergies à la pénicilline et tests de laboratoire s'y rapportant).....	p22
Figure 3. Répartition des médecins selon leur sexe.....	p27
Figure 4. Répartition des médecins selon leur département d'exercice.....	p28
Figure 5. Répartition des médecins selon leur âge.....	p28
Figure 6. Signes cliniques amenant le plus souvent le médecin à notifier une allergie à l'amoxicilline dans le dossier médical d'un patient.....	p29
Figure 7. Attitude clinique des médecins face à un antécédent d'allergie à l'amoxicilline notifié dans le dossier d'un patient avant leur première consultation.....	p30
Figure 8. Attitude clinique des médecins face à une notion d'allergie à l'amoxicilline rapportée par un patient.....	p31
Figure 9. Méthode d'orientation vers un allergologue selon les médecins.....	p32
Figure 10. Freins à l'orientation vers un allergologue selon les médecins.....	p33
Figure 11. Pratique clinique des médecins après la réalisation d'un bilan allergologique pour suspicion d'allergie à l'amoxicilline chez leurs patients.....	p34
Figure 12. Moyens pouvant faciliter le parcours de soins selon les médecins.....	p35
Figure 13. Connaissances de la pharmacovigilance selon les médecins.....	p36
Tableau 4. Différence d'orientation vers un allergologue selon le département d'exercice des médecins 1.....	p36
Tableau 5. Différence d'orientation vers un allergologue selon l'âge des médecins.....	p37
Tableau 6. Différence d'orientation vers un allergologue selon le département d'exercice des médecins 2.....	p37

Tableau 7. Différence d'intérêt concernant la déclaration à la pharmacovigilance selon l'âge des médecins.....	p38
Figure 14. Répartition des patients selon leur sexe.....	p38
Figure 15. Répartition des patients selon leur département de résidence.....	p39
Figure 16. Répartition des patients selon leur âge.....	p40
Figure 17. Réaction allergique à l'amoxicilline rapportée par les patients.....	p41
Figure 18. Raisons de l'absence de consultation allergologique par les patients.....	p42
Figure 19. Résultat du bilan allergologique réalisé par les patients.....	p43
Figure 20. Connaissances de l'amoxicilline par les patients.....	p44
Figure 21. Connaissances des effets indésirables de l'amoxicilline par les patients.....	p45
Figure 22. Réaction cutanée et amoxicilline, connaissances des patients.....	p46

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	p1
1) Les allergies médicamenteuses.....	p1
1.1 Généralités et définitions.....	p1
1.2 Mécanismes allergiques.....	p3
2) La Pénicilline.....	p6
2.1 Historique.....	p6
2.2 Caractéristiques et mode d'action.....	p7
2.3 Phamacocinétique.....	p9
2.4 Indications des pénicillines du groupe A.....	p9
2.5 Effets indésirables.....	p11
3) L'allergie à la pénicilline.....	p13
3.1 Manifestations cliniques.....	p13
3.1.1 Les réactions immédiates.....	p13
3.1.2 Les réactions retardées : les toxidermies.....	p15
3.2 L'approche diagnostique.....	p17
3.2.1 L'interrogatoire.....	p17
3.2.2 Les explorations in vivo.....	p18
3.2.3 Les explorations in vitro.....	p21
3.3 Etat des lieux.....	p22
<b>Matériel et Méthodes</b> .....	p25
1) Matériel.....	p25
2) Méthodes.....	p25
<b>Résultats</b> .....	p27
1) Résultats des médecins.....	p27
1.1 Données démographiques.....	p27
1.2 Pratique clinique des médecins concernant une suspicion d'allergie à l'amoxicilline.....	p29

1.3 Pratique clinique des médecins concernant la réalisation d'un bilan allergologique.....	p31
1.4 Pratique clinique des médecins concernant la pharmacovigilance.....	p35
1.5 Différences de pratique selon les médecins.....	p36
2) Résultats des patients.....	p38
2.1 Données démographiques.....	p38
2.2 Situation clinique vécue par les patients concernant l'amoxicilline.....	p40
2.3 Connaissances des patients concernant l'amoxicilline.....	p43
<b>Discussion.....</b>	<b>p47</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>p56</b>
<b>Bibliographies.....</b>	<b>p57</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>p62</b>
Annexe 1 : Questionnaire médecin.....	p62
Annexe 2 : Questionnaire patient.....	p64
Annexe 3 : Exemple de questionnaire de demande de bilan allergologique au CHU de Caen (utilisé en anesthésie).....	p66

# Introduction

L'allergie médicamenteuse est un problème rencontré quotidiennement par les médecins généralistes, notamment l'allergie à la pénicilline qui est couramment alléguée dans la population générale. La notion d'« allergie » à un antibiotique est surestimée par les patients, qui font souvent la confusion entre une vraie allergie au sens immunologique et les effets indésirables suite à la prise d'antibiotique (diarrhée, mycose...). On estime que 8 à 10% des patients se déclarent allergiques à la pénicilline, la plus fréquemment en cause à l'heure actuelle étant la pénicilline A. Rarement remis en cause, ce diagnostic prive les patients d'une classe d'antibiotiques efficace et peu onéreuse. De plus, l'émergence de résistances bactériennes peut être favorisée [1, 2, 3].

Le diagnostic de ces allergies est difficile et souvent retenu par excès de prudence en raison de la crainte d'une anaphylaxie, il est souvent suspecté dans l'enfance et la plupart du temps conservé jusqu'à l'âge adulte sans investigation complémentaire. En effet, entre 80 et 90% des patients qui se déclarent « allergique aux pénicillines » pourraient bénéficier à nouveau de ce traitement sans réaction clinique. L'impact économique et sur la santé des patients étant très important, avant de retenir ce diagnostic, un bilan allergologique paraît indispensable [4].

Partant de ce constat, ce travail s'est intéressé à la pratique clinique de nos confrères face aux suspicions d'allergies à l'amoxicilline, sur leur propension à réaliser un bilan allergologique, ainsi que les éventuels freins à la réalisation de celui-ci. Dans le même temps, j'ai voulu évaluer les connaissances et le vécu des patients se déclarant allergique à l'amoxicilline en Normandie Occidentale.

## 1) Les allergies médicamenteuses

### 1.1 Généralités et définitions

**L'allergène** est un antigène capable d'induire une réaction d'hypersensibilité par un mécanisme immunologique.

**L'atopie** est une prédisposition héréditaire à produire des IgE en réponse à des faibles doses d'allergènes. Elle est considérée comme un facteur de risque de développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate (asthme, rhino-conjonctivite, dermatite).

**La sensibilisation** se définit par un test cutané positif à un allergène ou la présence d'IgE spécifiques dans un prélèvement sanguin, sans préjuger d'une réaction clinique. Il est donc possible d'être sensibilisé mais non malade.

**L'hypersensibilité** provoque des symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini, à des doses tolérées par les individus sains. L'hypersensibilité recouvre les manifestations allergiques (décrites ci-dessus) et non allergiques lorsque le mécanisme immunologique n'est pas prouvé, elle est alors appelée intolérance.

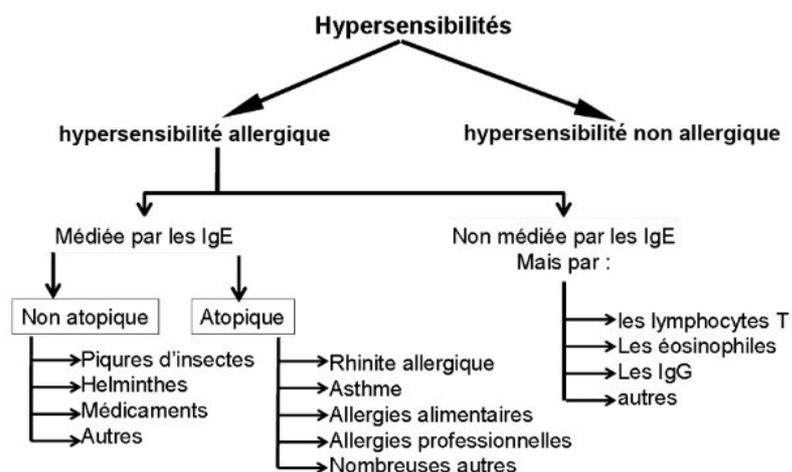


Figure 1 : Nomenclature des réactions allergiques et non allergiques

**L'allergie** correspond à une réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques. Elle est médiée par des anticorps ou des cellules [5, 6].

**L'anaphylaxie** se définit comme « *une réaction d'hypersensibilité systémique, sévère et potentiellement fatale, survenant brutalement suite à l'exposition à un allergène* » [7].

**Les allergies médicamenteuses** sont donc définies comme des réactions immunologiques induites par une prise médicamenteuse et **l'hypersensibilité médicamenteuse** non allergique se traduit par des symptômes identiques à ceux liés à

une authentique réaction allergique, mais ne résultant pas d'une réaction d'hypersensibilité dirigée spécifiquement contre le médicament et n'exposant pas aux mêmes risques.

## **1.2 Mécanismes allergiques**

D'un point de vue clinique, on différencie les réactions immédiates qui surviennent dans l'heure qui suit la prise du médicament (manifestations classiques de l'anaphylaxie : urticaire, angioedème, rhinite, asthme et pour les plus graves, choc anaphylactique) et les réactions non immédiates dont le délai d'apparition se situe entre une heure et plusieurs jours (éruption maculopapuleuse dans la majorité des cas). Certains patients peuvent également développer une urticaire ou un angioedème d'apparition tardive [4, 8].

En 1963, Gell et Coombs ont proposé une classification de l'hypersensibilité faisant intervenir un mécanisme immunologique en quatre types représentée dans le tableau 1 :

### **L'hypersensibilité de type 1** ou hypersensibilité immédiate :

Type de réaction le plus souvent en cause dans l'allergie, médiée par les IgE spécifiques d'un allergène ou d'un haptène (produit de dégradation du médicament) qui se fixent à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. L'activation de ces cellules suite à la reconnaissance de l'allergène aboutit à la libération d'histamine et d'autres amines vasoactives. La réaction survient suite à une sensibilisation antérieure et apparaît dans les 30 minutes qui suivent l'administration du médicament.

Les principales manifestations, diversement associées, sont des nausées et vomissements, une douleur abdominale, un œdème laryngé, un bronchospasme, une éruption érythémateuse papuleuse et prurigineuse, une hypotension, une arythmie et un collapsus. Le choc anaphylactique survient dans les secondes à minutes suivant l'ingestion ou l'administration parentérale de la molécule.

### **L'hypersensibilité de type 2** ou réaction de cytotoxicité liée aux anticorps :

Parfois observée dans les réactions médicamenteuses (ex : cytopénie médicamenteuse), médiée par des IgG ou des IgM, qui reconnaissent un allergène fixé à la surface cellulaire. L'interaction des anticorps avec l'allergène permet l'activation du complément et une phagocytose conduisant ensuite à la destruction de la cellule cible.

Elle se manifeste par une fièvre isolée ou associée à une atteinte hématologique comme

une anémie hémolytique, une neutropénie, une éosinophilie ou une thrombopénie.

**L'hypersensibilité de type 3** ou réaction à complexes immuns (réaction Arthus-type) :

Elle repose sur l'existence de complexes antigènes/anticorps solubles circulants qui se déposent sur la paroi des vaisseaux ou dans certains tissus et déclenchent une réaction inflammatoire en lien avec l'activation du système du complément qu'ils génèrent.

Les manifestations surviennent après une période de latence de quatre à douze jours correspondant au délai de production des anticorps. Elle se caractérise par un prurit, suivi d'un érythème au point d'injection de l'antibiotique et de manifestations systémiques : une fièvre, une éruption cutanée, des arthrites et des adénopathies.

**L'ypersensibilité de type 4** ou hypersensibilité retardée :

Médiée par les lymphocytes T qui reconnaissent un allergène et qui contribuent ensuite à une réaction de type cytotoxique observée environ 72 heures après la prise médicamenteuse.

La manifestation la plus fréquente est une éruption morbiliforme prurigineuse, souvent bénigne. Exceptionnellement, certaines manifestations graves telles un syndrome de Stevens-Johnson, une épidermolyse nécrotique et toxique ou une dermite exfoliative peuvent survenir [1, 5, 9].

	Type de réponse immune	Physiopathologie	Signes cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme	1–6 heures après la dernière prise du médicament
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie	5–15 jours après le début du traitement médicamenteux
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique, urticaire, vascularite	7–8 jours pour maladie sérique/urticaire 7–21 jours après le début du traitement médicamenteux pour les vascularites
IVa	Th1 (IFN $\gamma$ )	Inflammation monocytaire	Eczéma	1–21 jours après le début du traitement médicamenteux
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculopapuleux (EMP), DRESS	1 à plusieurs jours après le début du traitement médicamenteux pour l'EMP 2–6 semaines après le début du traitement médicamenteux pour le DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Nécrose kératinocytaire induite par les CD4 ou CD8	EMP, SJS/NET, exanthème pustuleux	1–2 jours après le début du traitement médicamenteux pour l'érythème pigmenté fixe 4–28 jours après le début du traitement médicamenteux pour SJS/NET
IVd	Cellules T (IL-8/CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Typiquement 1 à 2 jours après le début du traitement médicamenteux (mais peut être plus long)

DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; EMP : exanthème maculopapuleux ; IFN : interféron ; Ig : immunoglobulines ; IL : interleukine ; NET : nécrolyse épidermique toxique ; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.

***Tableau 1 : Classification de Gell et Coombs [10]***

En ce qui concerne les allergies aux  $\beta$ -lactamines, les quatre types de réactions peuvent survenir. Toutefois, ce sont les réactions d'hypersensibilité de type immédiates (type I) et les atteintes cutanées de type retardées (type IV) qui sont les plus fréquentes [11].

Par ailleurs, en 1966, Levine a proposé une classification des réactions d'hypersensibilité basée sur le délai d'apparition de la réaction et qui reste valable à ce jour.

La réaction immédiate survient dans l'heure qui suit l'administration du médicament, la réaction retardée apparaît au moins 72 heures après la prise médicamenteuse et une réaction constatée entre la première heure et 72 heures est dite « accélérée » [1, 5].

En 2014, des chercheurs de l'Institut National de la Santé de et la Recherche Médicale (INSERM) de l'université de Lorraine ont publié une étude qui montrait que certains variants d'un gène impliqué dans la reconnaissance immunitaire (codant pour la protéine HLA-DRA) seraient 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 qui reconnaissent spécifiquement la molécule et qui sont à l'origine de la réaction allergique [12].

## 2) La Pénicilline

### 2.1 Historique

Le premier ayant mis en lumière dès 1897 les propriétés curatives de la moisissure du nom de « *Penicillium glaucum* » était le médecin militaire français **Ernest Duchesne** (1874-1912) qui décrivait dans sa thèse de médecine, soutenue à Lyon, l'antagonisme entre certains champignons, dont les *Penicillium*, et des bactéries. Ce travail passa complètement inaperçu et son importance ne fut reconnue qu'un demi-siècle plus tard.

Plusieurs années après, c'est par hasard que l'écossais **Alexander Fleming** (1881-1955) qui en oubliant en 1928 une boîte de Petri dans son laboratoire, constata à son retour de vacances qu'une moisissure du type de celle décrite par Ernest Duchesne avait empêché la croissance de ses cultures de staphylocoques. Il isola ainsi une souche encore plus efficace, « *Penicillium notatum* », qu'il baptisa simplement « pénicilline ». Cette découverte fut publiée en 1929 et il devint ainsi, aux yeux du monde, le découvreur de la pénicilline, mais il ne parvint pas à stabiliser cette souche, à la produire et à la purifier en quantité, conditions nécessaires pour développer ses propriétés.

Ce n'est que pendant la seconde guerre mondiale, tandis que les Allemands perfectionnaient les sulfamides de leur côté, qu'une équipe de chimistes dirigée par le biochimiste et pathologiste **Ernst Boris Chain** (1906-1979) et le pharmacologue **Howard Walter Florey** (1898-1968) isolait la pénicilline, ce qui en permit l'usage clinique. Après avoir fait l'objet d'essais cliniques sur des soldats britanniques blessés, la pénicilline fut utilisée pour soigner les plaies des Alliés. Puis, à partir de 1946, l'antibiotique fut disponible en pharmacie et systématiquement prescrit pour traiter certaines pathologies comme la syphilis, les méningites et les pneumonies.

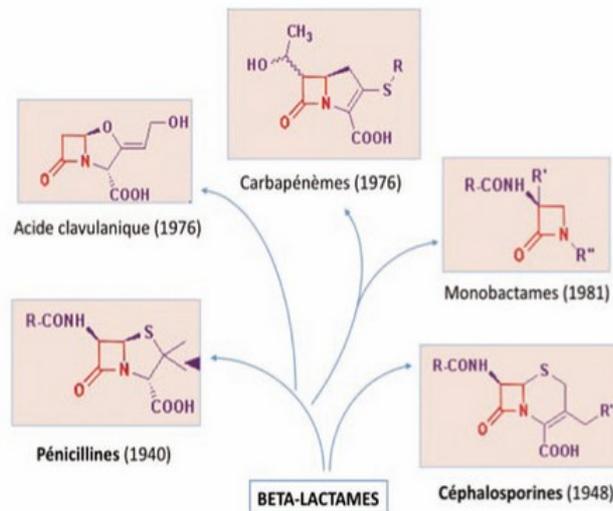
Alexander Fleming, Ernst Boris Chain et Howard Walter Florey furent récompensés par le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1945.

Aujourd'hui, seuls quatre groupes pharmaceutiques produisent encore sa substance active, alors que 18 pays ont connu une pénurie ces dernières années, d'après l'OMS. Les premières résistances à la pénicilline sont apparues dès les années 1950 et ont ainsi entraînées la création d'une multitude de substituts semi-synthétiques [13, 14, 15].

## **2.2 Caractéristiques et mode d'action**

La pénicilline fait partie du groupe des aminopénicillines, issu d'une famille d'antibiotiques appelée les  $\beta$ -lactamines, qui représente la plus importante famille d'antibiotiques par le nombre de molécules disponibles (une quarantaine en France) et par le volume d'utilisation, aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

La caractéristique commune des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines est un noyau  $\beta$ -lactame (en rouge sur la figure 2). En dehors des monobactames, l'anneau  $\beta$ -lactame est couplé à un autre cycle propre à chaque classe d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes). Au sein d'une classe d'antibiotiques, les chaînes latérales (R, R' et R'') permettent de distinguer les différentes molécules mais il peut exister des chaînes latérales similaires entre différentes classes d'antibiotiques.



*Figure 2 : Noyau  $\beta$ -lactame [11]*

Lors d'une réaction allergique, les IgE sont parfois dirigés contre l'antibiotique dans son ensemble, mais plus souvent contre les produits de dégradation de l'anneau  $\beta$ -lactame liés de manière covalente aux protéines plasmatiques ou tissulaires. Plus rarement, les allergies peuvent survenir à l'occasion d'une sensibilisation aux chaînes latérales des antibiotiques. La similitude des chaînes latérales entre les différentes classes d'antibiotiques à base d'anneau  $\beta$ -lactame, notamment entre les pénicillines et les céphalosporines, peut être la source de réactions croisées.

Le mécanisme d'action des  $\beta$ -lactamines repose sur leur liaison aux enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane (constituant principal de la paroi bactérienne) : les PLP (protéines de liaison aux pénicillines). Il en existe plusieurs et elles ont une affinité variable vis-à-vis des différentes  $\beta$ -lactamines. Les pénicillines produisent un effet bactéricide, notamment lorsque la bactérie est en phase de croissance active et en cours de synthèse de sa paroi. Ce sont des antibiotiques temps-dépendant, ce qui signifie que l'activité bactéricide est fonction de la durée d'exposition des bactéries aux antibiotiques mais n'est peu ou pas influencée par une augmentation de concentration.

Plusieurs mécanismes de résistance sont recensés dans la famille des  $\beta$ -lactamines, la production de  $\beta$ -lactamase est le mécanisme le plus fréquemment rencontré. Les  $\beta$ -lactamases regroupent l'ensemble des enzymes produites par les bactéries et capables

de dégrader les  $\beta$ -lactamines (pénicillinases, céphalosporinases, BLSE, carbapénémases...). L'acide clavulanique, la tazobactam, le sulbactam et l'avibactam sont des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases actuellement commercialisés en France. Leur association aux  $\beta$ -lactamines permet d'élargir le spectre antibactérien et de contrer certains mécanismes de résistance.

## 2.3 Pharmacocinétique

**Absorption** : les pénicillines ont dans l'ensemble, une bonne absorption gastro-intestinale avec une biodisponibilité d'environ 80% pour l'amoxicilline notamment.

**Diffusion** : elles sont généralement liées aux protéines plasmatiques et elles se distribuent facilement dans les espaces extracellulaires (bile, LCR à forte posologie) mais ne se concentrent pas dans les tissus (œil, prostate, os).

**Élimination** : les pénicillines sont rapidement éliminées de l'organisme par voie rénale sans métabolisme préalable (sous forme active). Leur demi-vie ne dépassant pas 90 minutes, elles doivent être administrées plusieurs fois par jour, voire en perfusion continue, afin de satisfaire leur bactéricidie temps-dépendante. L'élimination rénale presque exclusive (une faible quantité est éliminée par voie biliaire) nécessite une attention particulière chez les patients insuffisants rénaux [11, 16, 17].

## 2.4 Indications des pénicillines du groupe A

En ville comme à l'hôpital, la pénicilline et plus spécifiquement l'amoxicilline est régulièrement prescrite en première intention dans de nombreuses infections.

Concernant son spectre d'action, les espèces habituellement sensibles (> 90% des souches) sont :

- CGP : les streptocoques dont *Streptococcus pneumoniae* péni-S, *Enterococcus faecalis*
- BGP : *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinomyces*

- CGN : *Neisseria meningitidis*
- BGN : les entérobactéries du groupe 0 et 1, *Bordetella pertussis*, *Eikenella*
- Anaérobies dont *Clostridium* et *Peptostreptococcus*
- Spirochètes : *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*

Certaines espèces ont une résistance naturelle aux pénicillines du groupe A notamment les entérobactéries des groupes  $\geq 2$ , *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Xanthomonas*, *Flavobacterium* et *Alcaligenes*.

D'autres, comme les staphylocoques (> 90% des souches), *Streptococcus pneumoniae* péni-R, *Enterococcus faecium* (80%), certaines entérobactéries (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Shigella* notamment), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Fusobacterium* et *Prevotella* ont une résistance acquise.

Les principales indications de l'amoxicilline (pénicilline du groupe A) sont :

Par voie orale, chez l'adulte et l'enfant :

- en traitement initial des :
  - pneumopathies aiguës,
  - surinfections de bronchites aiguës et exacerbations de bronchites chroniques,
  - infections ORL (otite, sinusite, angine documentée à streptocoque A bêta-hémolytique) et stomatologiques,
  - infections urinaires,
  - infections génitales masculines et infections gynécologiques,
  - infections digestives et biliaires,
  - infections dermatologiques (érysipèle),
  - maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénie, céphalées, fièvre, arthralgies...),
- en traitement de relais de la voie injectable des endocardites, septicémies,
- en traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne.

Par voie orale, chez l'adulte uniquement : en association à un ou plusieurs autres antibiotiques (clarithromycine, lévofloxacine ou imidazolé) et à un antisécrétoire, pour

l'éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

Par voie injectable, les indications sont les mêmes que par voie orale avec en plus le traitement des méningites à pneumocoque et méningocoque et le traitement initial des endocardites et septicémies.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène pendant la grossesse et son utilisation est possible pendant l'allaitement mais la survenue d'une diarrhée, d'une candidose ou d'une éruption cutanée chez le nourrisson allaité doit faire interrompre l'allaitement (ou l'amoxicilline).

## 2.5 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de l'amoxicilline sont des :

**Troubles hématologiques** (rares et réversibles) : anémie, leucopénie, thrombopénie.

**Troubles gastro-intestinaux** : nausées, vomissements, diarrhée ; rarement, colite pseudo-membraneuse et trouble de la coloration dentaire.

**Troubles cutanéomuqueux** : éruption maculopapuleuse ; exceptionnellement, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, dermatite exfoliante, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

**Infections et infestations** : candidose cutanéomuqueuse.

**Troubles hépatiques (rares)** : augmentation modérée et transitoire des transaminases.

**Troubles rénaux (rares)** : néphrite interstitielle aiguë.

**Affections du système nerveux** : convulsions, vertiges, céphalées.

**Manifestations allergiques** : urticaire, fièvre, éosinophilie, œdème de Quincke, gêne respiratoire ; exceptionnellement, choc anaphylactique parfois fatal.

En dehors des manifestations allergiques communes aux pénicillines, on observe des réactions cutanées (éruptions morbilliformes ou scarlatiniformes) très fréquentes en cas de mononucléose infectieuse, d'infection à cytomégalo virus (CMV), de leucémie lymphoïde chronique et d'association avec l'allopurinol.

Lors d'un traitement à forte posologie (à prévenir par une majoration de l'apport hydrique), il existe un risque majoré de cristallurie et d'encéphalopathie métabolique (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives), notamment chez l'insuffisant rénal.

Certaines interactions médicamenteuses sont à prendre en compte notamment avec le méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines. Comme évoqué plus haut, l'association avec l'allopurinol engendre un risque accru de réactions cutanées.

Il existe un risque d'allergie croisée pénicillines-céphalosporines < 5% des cas.

La réaction de Jarisch-Herxheimer apparaît dans les heures qui suivent le début du traitement antibiotique et correspond à une réaction inflammatoire de l'organisme (fièvre, exacerbation de l'éruption cutanée, polyadénopathies, chute éventuelle de la pression artérielle) en réaction à la libération de constituants du corps bactérien lors de la lyse des bactéries spirochètes (responsables par exemple de la syphilis ou de la maladie de Lyme). Elle peut parfois être confondue avec une réaction allergique à l'amoxicilline [16, 18].

Ainsi, 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, liée à un effet indésirable quelqu'il soit, peut se manifester par des symptômes qui ressemblent à une allergie, tels qu'une éruption cutanée ou des troubles digestifs. Ces symptômes dépendent, soit de la composition chimique du médicament (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 donc pas toujours évidente.

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Ainsi, les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### **3) L'allergie à la pénicilline**

#### **3.1 Manifestations cliniques**

En fonction du mécanisme immuno-allergique, on distingue principalement les réactions d'hypersensibilité immédiate (survenant dans les heures qui suivent l'exposition au médicament) de celles retardées (survenant au bout de plusieurs heures, jours, voire semaines d'exposition) [19].

##### **3.1.1 Les réactions immédiates**

- Urticaire superficielle et profonde (angio-œdème)

L'aspect clinique d'une urticaire aiguë d'origine médicamenteuse est habituellement non discriminant. Comme tout urticaire, il s'agit de papules ou plaques érythémateuses ou rosées, ortiées, œdémateuses à bords nets avec trois caractéristiques majeures : les lésions sont fugaces, migratrices et prurigineuses.

L'angio-œdème est un œdème dermohypodermique pouvant toucher la peau ou les muqueuses. Il réalise une tuméfaction ferme, mal limitée, ni érythémateuse ni prurigineuse, qui provoque une sensation de tension douloureuse. Au niveau du visage, il touche préférentiellement les paupières et les lèvres. La localisation aux muqueuses de la sphère orolaryngée conditionne le pronostic. En effet, l'apparition d'une dysphonie et d'une hypersalivation par troubles de la déglutition est un signe d'alarme qui peut précéder l'asphyxie si l'œdème siège sur la glotte. L'œdème de Quincke peut être le signe inaugural d'un choc anaphylactique.

L'origine allergique d'une urticaire aiguë est à suspecter si les lésions surviennent dans les minutes ou au maximum dans les 2 heures après l'ingestion du médicament. Les urticaires médicamenteuses sont peu sensibles aux traitements anti-allergiques et sont de résolution plutôt longue, de nouvelles lésions pouvant ainsi apparaître pendant plusieurs jours malgré l'arrêt du médicament responsable [20].

- Choc anaphylactique

L'anaphylaxie est la manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate. Ces accidents rares, souvent imprévisibles et parfois mortels sont secondaires à une libération de médiateurs (préformés et néoformés : histamine, tryptase ; leucotriènes, prostaglandines, thromboxane, facteur d'agrégation plaquettaire) provenant des mastocytes et des polynucléaires basophiles d'un organisme préalablement sensibilisé par un antigène. Parfois, une réaction anaphylactique se produit lors du premier contact apparent avec l'allergène ; celui-ci réagissant avec des IgE générées par une sensibilisation à un autre allergène, il s'agit dans ce cas d'une sensibilisation croisée.

Le tableau clinique associe à des degrés variables une sensation de malaise, d'angoisse, un prurit de localisation palmoplantaire, des sensations de brûlure, de picotements ou de fourmillements. Les patients se plaignent de douleurs de la gorge, d'une dysphagie, d'une dysphonie, d'une raucité de la voix, d'une gêne respiratoire, de nausées ou de douleurs pelviennes en rapport avec des contractions utérines.

Plus objectivement (comme décrit dans le tableau 2), les réactions anaphylactiques associent plus ou moins complètement, et selon une chronologie le plus souvent stéréotypée, des signes cutanés (urticaire et angio-œdème), gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), respiratoires (bronchospasme et/ou œdème laryngé) et cardiovasculaires (hypotension artérielle plus ou moins profonde, tachycardie réactionnelle et, parfois, arrêt cardiaque). Des troubles neurologiques (confusion, crises convulsives, parfois coma), résultant de l'anoxie cérébrale, peuvent être observés dans les chocs sévères.

Selon la susceptibilité du patient, la voie d'introduction de l'allergène, sa quantité et rapidité d'administration, la symptomatologie clinique est variable et apparaît en quelques

minutes ou en quelques heures [21, 22].

Stade	Symptômes
I	Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
II	Angioœdème, oppression thoracique, vertiges, symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales): avec ou sans les symptômes du stade précédent
III	Dyspnée, sibilances, stridor, dysphagie, dysarthrie, dysphonie, faiblesse, confusion, sensation de mort imminente: avec ou sans les symptômes des stades précédents
IV	Hypotension, état de choc, perte de connaissance, perte de selles/urines, cyanose: avec ou sans les symptômes des stades précédents

(Adapté de Müller UR. Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. New York: Ed. Gustav Fischer; 1990).

*Tableau 2 : Classification des réactions anaphylactiques [11]*

Le choc anaphylactique représente une urgence diagnostique et thérapeutique reposant principalement sur l'éviction du médicament incriminé, l'administration intraveineuse d'adrénaline, le remplissage vasculaire et un traitement de soutien en cas de défaillance organique associée [7].

Les  $\beta$ -lactamines, probablement en raison de la fréquence de leur usage, sont les agents thérapeutiques les plus impliqués dans les réactions anaphylactiques [21].

### **3.1.2 Les réactions retardées : les toxidermies**

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont le plus fréquemment d'intensité modérée et d'évolution rapidement favorable après l'arrêt du médicament causal. Toutefois, il existe des réactions médicamenteuses retardées sévères et potentiellement mortelles [19].

Les réactions de type retardé apparaissent classiquement après trois jours de traitement au moins mais elles ont déjà été décrites quelques heures après la prise médicamenteuse. Dans la majorité des situations, elles se traduisent par une éruption maculo-papuleuse morbilliforme, d'évolution favorable en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement, et le décours est habituellement bénin. L'aspect de

l'atteinte cutanée peut varier d'un patient à l'autre et il arrive que l'éruption soit atypique, avec notamment des lésions d'aspect urticarien. Occasionnellement, des atteintes plus sévères peuvent survenir [11].

- Erythème pigmenté fixe

Pathognomonique d'une toxidermie : seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, rare en France.

Des plaques érythémateuses arrondies souvent douloureuses et infiltrées pouvant se recouvrir d'une bulle, apparaissent dans les heures (avant 48 heures) suivant la prise médicamenteuse. Les localisations préférentielles sont les organes génitaux ou les lèvres mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale.

- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Eruption brutale et très fébrile débutant en général 1 à 4 jours après l'administration du médicament inducteur. Elle se caractérise par un érythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines) et se recouvrant en quelques heures de nombreuses pustules amicrobiennes superficielles de petite taille (< 2 mm) à contenu lactescent. L'atteinte muqueuse est inconstante et une altération de l'état général est souvent associée.

- Nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

Ce sont les formes les plus graves de toxidermies. L'éruption débute 7 à 21 jours après le début du traitement avec un tableau clinique associant une altération de l'état général, une fièvre, des érosions muqueuses et décollements cutanés superficiels ainsi qu'une atteinte multiviscérale possible. Il existe un continuum entre le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé (décollé ou décollable), facteur pronostique majeur.

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

Tableau clinique associant une éruption parfois érythrodermique, infiltrée avec oedème du visage, un prurit sévère, des adénopathies diffuses, une fièvre élevée, des atteintes viscérales parfois graves (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite...), une hyperéosinophilie et des réactivations de virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, EBV, CMV). Ce tableau, rare, survient plus tardivement que les autres toxidermies, environ 2 à 8 semaines après le début du traitement et a une régression lente, l'éruption pouvant durer plusieurs semaines [23].

Les atteintes systémiques sévères, de type DRESS, restent redoutées mais ne sont que rarement provoquées par la prise d'antibiotique à base d'anneau  $\beta$ -lactame [11].

### **3.2 L'approche diagnostique**

Les réactions aux  $\beta$ -lactamines sont la principale cause de consultation dans les services d'allergologie pédiatrique spécialisés dans l'exploration des réactions présumées allergiques aux médicaments (de l'ordre de 45 à 50% vs 20 à 25% pour les autres médicaments anti-infectieux), la prévalence des réactions présumées liées à une hypersensibilité aux  $\beta$ -lactamines variant entre 1 et 10% dans la population pédiatrique générale [24].

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse repose principalement sur l'anamnèse, les tests in vitro et les tests in vivo avec, lorsqu'il est nécessaire, le test de provocation orale.

#### **3.2.1 L'interrogatoire**

C'est la première étape du diagnostic d'une allergie médicamenteuse. Il doit être minutieux et s'attacher à la description précise de la symptomatologie (voir les patients en aigu ou avoir des photos des lésions est utile), de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs avec l'antibiotique en cause, délai d'apparition après la prise, mode d'administration, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris au moment de la réaction, des médicaments de même classe pris depuis et enfin des antécédents du

patient (notion d'incidents allergiques antérieurs). L'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (phénomène de rebond possible).

La symptomatologie est souvent suggestive (éruption cutanée par exemple), mais rarement spécifique et la chronologie entre la prise du médicament et la présentation clinique sont des informations anamnestiques souvent difficiles à obtenir de manière précise, particulièrement lors de consultations à l'âge adulte pour des réactions survenues dans l'enfance [3, 11].

Le principal diagnostic différentiel des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse chez l'enfant est une infection virale ou bactérienne. En effet, rien ou presque, ne permet de distinguer les éruptions virales des éruptions liées à une hypersensibilité médicamenteuse et nombre d'urticaires et d'œdèmes aigus du jeune enfant surviennent dans un contexte fébrile évoquant une infection virale et ne récidivent pas lors de traitement ultérieur. De même, les éruptions maculopapuleuses qui surviennent généralement aux alentours du 7<sup>e</sup> jour après le début du traitement et régressent sans séquelle en 8 à 10 jours, ne récidivent qu'exceptionnellement, contrairement à ce qui est rapporté chez les adultes [24].

En complément de l'anamnèse, le diagnostic de l'hypersensibilité aux  $\beta$ -lactamines repose sur deux principales voies d'exploration :

- les explorations in vivo représentées par les tests cutanés et le test de provocation médicamenteuse dont l'application se fait selon des algorithmes clairement établis ;
- les explorations in vitro : la détection des IgE spécifiques par les méthodes immunoenzymatiques, le test d'activation des basophiles, le test de transformation lymphoblastique...[1].

### **3.2.2 Les explorations in vivo**

Selon les recommandations internationales, le bilan allergologique devrait être effectué dans les 4 à 6 semaines suivant la réaction présumée allergique afin d'éviter une réaction faussement négative. Par ailleurs, certains médicaments diminuent la sensibilité des tests et doivent être arrêtés plusieurs jours avant, notamment les antihistaminiques et les

corticostéroïdes, mais aussi les antidépresseurs tricycliques et les bêtabloquants [4].

- Les tests épicutanés par *prick*

Test diagnostique de première intention de l'allergie IgE médiée. Il consiste à l'application du médicament suspect sur une partie de la peau (en général face antérieure de l'avant bras) par *prick* (lancette en plastique). La lecture se fait 15 à 20 minutes après. La positivité du *prick-test* se traduit par un érythème de 4 à 20 mm localisé et surtout une papule de plus de 3 mm traduisant la sensibilisation des cellules de la peau à l'allergène testé.

- Les tests intradermiques

En cas de négativité, les *prick-tests* sont complétés par des tests intradermiques qui consistent à injecter au niveau de l'avant bras une petite quantité (0,02 à 0,05 mL) de la solution médicamenteuse diluée. La lecture du test est effectuée au bout de 15 à 20 minutes selon les mêmes modalités que pour les *prick-tests*. Une lecture 24 à 48 heures après est justifiée si la chronologie n'est pas précise et si l'événement n'est pas lié à une réaction d'hypersensibilité immédiate mais retardée. Ils doivent être réalisés dans un environnement médicalisé avec une surveillance adaptée.

**Les tests cutanés à lecture immédiate (*prick-tests* et tests intradermiques) aux  $\beta$ -lactamines ont une bonne valeur diagnostique et prédictive. Ainsi, en cas de positivité, la molécule testée est contre-indiquée.**

- Les patch-tests

Les patch-tests sont de recours pour le diagnostic des dermatites de contact d'origine médicamenteuse et pour investiguer les réactions d'hypersensibilité tardive. Les produits à tester sont appliqués sur le dos à l'aide d'un dispositif occlusif permettant de maintenir le contact entre la peau et le médicament pendant 48 heures. La lecture des tests se fait après 48 à 72 heures (parfois plus). La positivité se traduit par la présence de lésions d'eczéma en regard du médicament appliqué.

**La valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés à lecture retardée reste pour l'instant imparfaite.** En effet, si la sensibilité des tests cutanés en matière de réactions

immédiates a été clairement établie, les données inhérentes à l'exploration des réactions tardives restent insuffisantes et aléatoires. Contrairement à la sensibilité, la spécificité des tests cutanés est difficilement appréciable mais concernant les pénicillines, les patch-tests seraient plus spécifiques que les *prick-tests* et les tests intradermiques.

Mêmes si les tests cutanés aux  $\beta$ -lactamines (notamment à l'amoxicilline) ont dans l'ensemble, une très bonne sensibilité et spécificité, ils ne sont pas fiables à 100%. En effet en 2015 notamment, le service d'immuno-allergologie de l'hôpital Lyon-Sud a observé (en plus de 15 ans d'explorations), que deux cas de patients ayant développé une anaphylaxie à l'amoxicilline avec toutes les caractéristiques cliniques d'une allergie IgE sévère avaient un bilan allergologique avec des tests cutanés et biologiques négatifs [25].

- Test de provocation

Le test de provocation orale est le test diagnostique de référence pour l'allergie IgE médiée. Il consiste à administrer par voie systémique au patient la molécule suspecte, à intervalle fixe (30 à 60 minutes) et à posologies croissantes jusqu'à une dose cumulée finale correspondant à la posologie thérapeutique quotidienne. En cas de tests cutanés non réalisables (dermatose étendue etc.) ou négatifs malgré une histoire clinique évocatrice, seule la réadministration du médicament incriminé permet de confirmer l'hypersensibilité médicamenteuse. Il est formellement contre-indiqué chez les patients ayant présenté des réactions graves (anaphylaxies et toxidermies potentiellement sévères notamment).

Pour des raisons de sécurité, la réalisation des tests de provocation aux  $\beta$ -lactamines se fait en milieu hospitalier disposant de moyens de réanimation après consentement éclairé du patient. Durant le test, une surveillance médicale de l'état hémodynamique, respiratoire et cutané est nécessaire.

Le recours au test de provocation médicamenteuse a plutôt pour objectif d'innocenter la  $\beta$ -lactamine incriminée plutôt que d'en confirmer la responsabilité mais **en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité à la  $\beta$ -lactamine testée, l'utilisation ultérieure de cette molécule doit être formellement contre-indiquée** [26].

### **3.2.3 Les explorations in vitro**

Le principal examen biologique permettant d'explorer une réaction d'hypersensibilité immédiate est le **dosage des IgE spécifiques**. Disponible uniquement pour quelques rares antibiotiques, dont l'amoxicilline, sa sensibilité est significativement plus faible que celle des tests cutanés à lecture immédiate. De plus, ces tests sont faussement positifs chez 10 à 20% des sujets tolérant parfaitement les  $\beta$ -lactamines. Ce dosage ne permet donc pas de porter le diagnostic d'allergie mais il permet, dans un contexte clinique évocateur, de préciser le mécanisme. A l'inverse, l'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

Les autres examens biologiques explorant les réactions d'hypersensibilité immédiate sont les tests de libération de l'histamine ou des leucotriènes à partir des cellules sanguines et les tests d'activation des basophiles sanguins en cytométrie de flux. En théorie, ces tests peuvent être effectués avec tous les médicaments et substances biologiques, sous réserve qu'ils existent sous forme soluble. Toutefois, ils posent de nombreux problèmes méthodologiques et ne peuvent être effectués que par des laboratoires bien équipés et entraînés et ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale. De ce fait, en pratique courante, les indications de ces tests sont très limitées (négativité des tests cutanés ou tests cutanés non praticables ou non interprétables chez des patients rapportant des réactions très évocatrices d'une hypersensibilité immédiate).

Les tests in vitro explorant les réactions d'hypersensibilité non immédiate sont les tests de transformation/activation lymphocytaire et les tests dosant les cytokines (interleukine-5 et interferon-gamma notamment) produites par les lymphocytes T activés par les médicaments. La sensibilité et la spécificité de ces tests restent faibles pour la grande majorité des médicaments et des faux-positifs sont fréquemment observés. Les indications de ces tests restent donc pour l'instant limitées [1, 6, 24, 27].

### Mécanismes immunologiques des allergies à la pénicilline et tests de laboratoires s'y rapportant

Type	Mécanisme immunoallergique	Manifestation clinique	Tests de laboratoires
I	libération d'amines vasoactives des mastocytes et basophiles après interaction entre IgE et allergène	urticaire, oedème de Quincke bronchospasme, hypotension = anaphylaxie (avant 1 heure)	<i>In vitro</i> : RAST <i>In vivo</i> : IDR (IgE)
II	interaction d'une IgG ou IgM avec une cellule pénicilloylée et consommation du complément	anémie hémolytique leucopénie	<i>In vitro</i> : recherche d'IgG ou d'IgM anti-cellule spécifique de la pénicilline
III	réactions inflammatoires dues au dépôt de complexes Ag-Ac dans la peau et le système vasculaire	maladie du sérum, fièvre rashes érythémateux urticaire (1 à 72 heures)	<i>In vitro</i> : aucun spécifique
IV	génération de lymphokines ou de lymphocytes T cytotoxiques voire réactions idiopathiques	dermatite de contact  éruptions maculopapulaires (après 72 heures) éosinophilie, fièvre néphrite interstitielle infiltration pulmonaire	<i>In vitro</i> : tests d'évaluation d'hypersensibilité cellulaire (TTL, TAL) <i>In vivo</i> : test épicutané (patch test)

*Tableau 3 : Récapitulatif [28]*

### 3.3 Etat des lieux

Les réactions d'hypersensibilité aux  $\beta$ -lactamines et notamment aux pénicillines ont été décrites peu de temps après leur commercialisation. Il est classiquement admis que près de 10% des sujets (7 à 15% des enfants) traités par  $\beta$ -lactamines rapportent des réactions suspectes d'allergies mais la majorité des sujets présumés allergiques aux pénicillines ne le sont pas réellement, à l'exception des patients rapportant des réactions anaphylactiques graves et/ou de chronologie immédiate et des toxidermies sévères. Le nombre de suspicions d'allergies à ces médicaments serait probablement diminué si les indications de prescription des antibiotiques en général, et des  $\beta$ -lactamines en particulier, étaient respectées, plus spécifiquement en pédiatrie.

Afin de fournir une approche pratique de l'évaluation de l'hypersensibilité aux  $\beta$ -lactamines, des algorithmes sont actuellement disponibles aussi bien pour les réactions immédiates que retardées. Ils sont principalement fondés sur l'histoire clinique de l'allergie, les tests cutanés et le test de provocation au médicament suspect qui représente le gold standard.

Il est préconisé de réaliser un bilan allergologique dans les 4 à 6 semaines suivant la réaction présumée allergique. Pourtant, certaines études, déjà anciennes, ont montré qu'une importante proportion des individus tolérant les  $\beta$ -lactamines présentait une sensibilisation transitoire non pathogène et que les tests diagnostiques pouvaient être transitoirement négatifs chez les patients authentiquement allergiques, le maximum de sensibilité et de spécificité des tests apparaissant entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois après la réaction (patients allergiques) ou le traitement bien toléré (sujets témoins, non allergiques). Il ne faut dans tous les cas, pas attendre trop longtemps, ne serait-ce que pour conserver une anamnèse fiable et parce que, comme cela a bien été démontré pour les  $\beta$ -lactamines, les tests cutanés et les examens biologiques explorant l'hypersensibilité immédiate, tendent à se négativer rapidement (en 5 à 10 ans), alors même que les patients conservent leur allergie. En revanche, les sensibilisations retardées sont plus durables que les sensibilisations immédiates et restent détectables pendant de nombreuses années après la réaction.

Ainsi, dans l'étude prospective la plus importante qui ait été publiée chez des enfants présumés allergiques aux  $\beta$ -lactamines (1 865 enfants inclus, dont 1431 complètement explorés par des tests cutanés et des tests de provocation médicamenteuse), un diagnostic d'hypersensibilité à une ou plusieurs  $\beta$ -lactamines a été porté chez 31 % des enfants rapportant des réactions immédiates contre seulement 16% des enfants rapportant des réactions non immédiates. Dans cette même étude, 50% des enfants rapportant des réactions anaphylactiques et 38,7% des enfants rapportant des toxidermies (potentiellement) sévères se sont révélés allergiques aux  $\beta$ -lactamines, contre seulement 12% des enfants rapportant des éruptions maculopapuleuses et des urticaires et/ou œdèmes simples.

Des réactions croisées au sein des  $\beta$ -lactamines ont également été rapportées, essentiellement entre les pénicillines et les céphalosporines, qui possèdent des chaînes latérales présentant une forte homologie. Leur fréquence était longtemps surestimée mais des études ont montré que ces réactions demeuraient rares. En cas de doute, un bilan allergologique avec la réalisation de tests cutanés s'impose. Néanmoins, il est recommandé d'éviter la prescription de céphalosporines chez les patients ayant fait un choc anaphylactique suite à l'administration de pénicillines.

Enfin, chez les patients chez lesquels une hypersensibilité médicamenteuse est prouvée (par tests allergologiques) ou hautement probable (réactions anaphylactiques, toxidermies sévères, etc.), la prévention des récurrences repose sur l'éviction à vie de l'antibiotique en cause et des antibiotiques apparentés présentant une réactivité croisée avec cet antibiotique [1, 24].

# Matériel et Méthodes

## 1) Matériel

Pour rappel, ce travail s'est intéressé à la pratique clinique des médecins généralistes installés en libéral face aux suspicions d'allergies à l'amoxicilline ainsi qu'aux connaissances et au vécu des patients s'y déclarant allergique en Normandie Occidentale.

Pour ce faire, deux questionnaires ont été réalisés : l'un à destination des médecins généralistes et l'autre à destination des patients se déclarant allergique à l'amoxicilline. Pour les deux, les questions étaient toutes à choix multiples.

Le questionnaire à destination des médecins a été élaboré en ligne avec le logiciel Google Drive pour une diffusion et une réception des réponses simplifiées. Il comprenait 11 questions réparties en deux parties, la première de 8 questions était orientée sur leur pratique clinique concernant la prise en charge des patients allergiques à l'amoxicilline (confirmés ou suspectés) et la deuxième comprenait 3 questions en rapport avec le profil socio-démographique du médecin interrogé (sexe, âge, lieu d'exercice). (Annexe 1).

Le questionnaire destiné aux patients comptait 9 questions, 6 d'entre elles les interrogeaient sur leur vécu allergique et leur connaissance de l'amoxicilline et les 3 dernières reprenaient le profil socio-démographique de l'interrogé (sexe, âge, lieu d'habitation). (Annexe 2).

## 2) Méthodes

Le questionnaire en ligne à destination des médecins a été distribué à plusieurs cabinets de médecins généralistes par l'intermédiaire du listing des maîtres de stages de la faculté de médecine de Caen et des groupes de remplacements sur internet (réseaux sociaux) des trois départements de Normandie Occidentale. La réception des questionnaires s'est faite de février à juillet 2020.

Les questionnaires destinés aux patients ont été distribués sous format papier à une trentaine de médecins généralistes, principalement installés ou remplaçants dans le Calvados avec une démographie plus étendue (cabinets ruraux, semi-ruraux, urbains). Les réponses des patients Manchois venaient principalement du pôle médical de Carentan et des médecins remplaçants mobiles dans le département. Concernant les médecins sollicités dans l'Orne, nous n'avons pas eu de retour. La réception des questionnaires s'est échelonnée de février à décembre 2020.

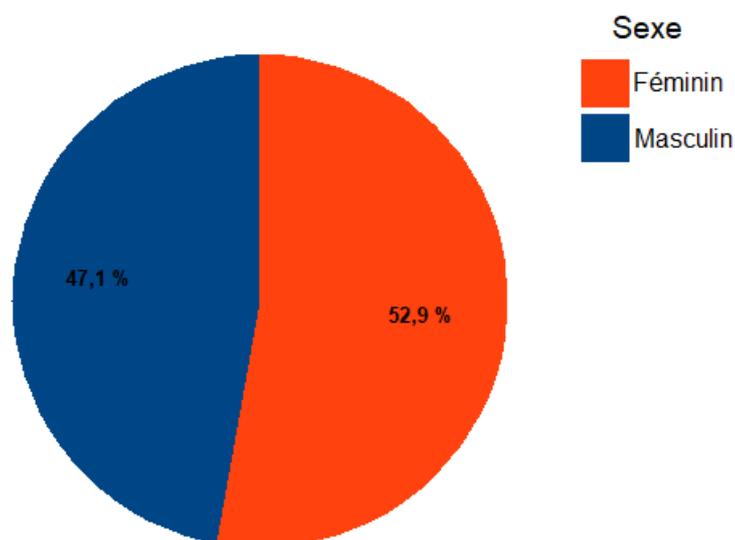
Les réponses aux questionnaires ont été saisies dans des tableaux Excel permettant la réalisation des analyses statistiques, avec l'aide du logiciel Jasp.

# Résultats

## 1) Résultats des médecins

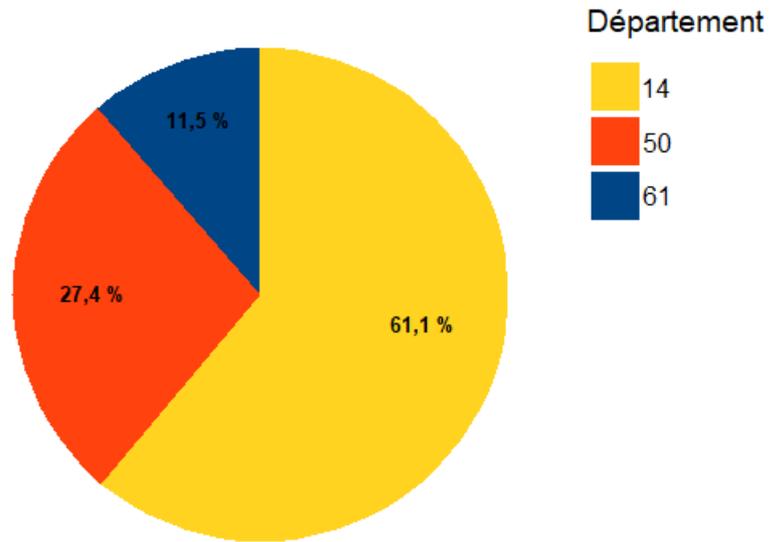
### 1.1 Données démographiques

Parmi les médecins interrogés, 157 ont répondu au questionnaire, dont 83 femmes et 74 hommes.



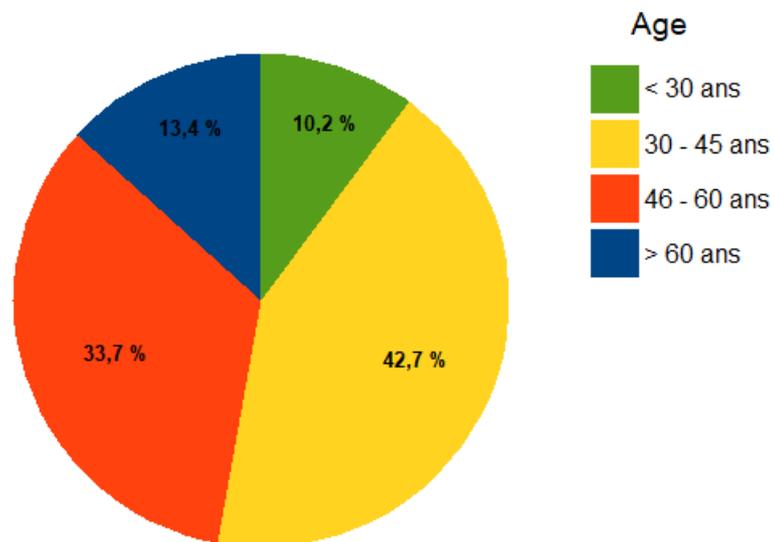
*Figure 3 : Répartition des médecins selon leur sexe*

La répartition des 157 médecins répondants selon leur département d'exercice était de 96 dans le Calvados, 43 dans la Manche et 18 dans l'Orne. Cette répartition se rapproche de celle établie en 2020 concernant la démographie médicale des omnipraticiens en Normandie Occidentale d'après le site <https://cartosante.atlasante.fr> déployé par l'ARS [29].



*Figure 4 : Répartition des médecins selon leur département d'exercice*

Selon les tranches d'âges des médecins répondants, 16 avaient moins de 30 ans, 67 entre 30 et 45 ans, 53 entre 46 et 60 ans et 21 avaient plus de 60 ans.

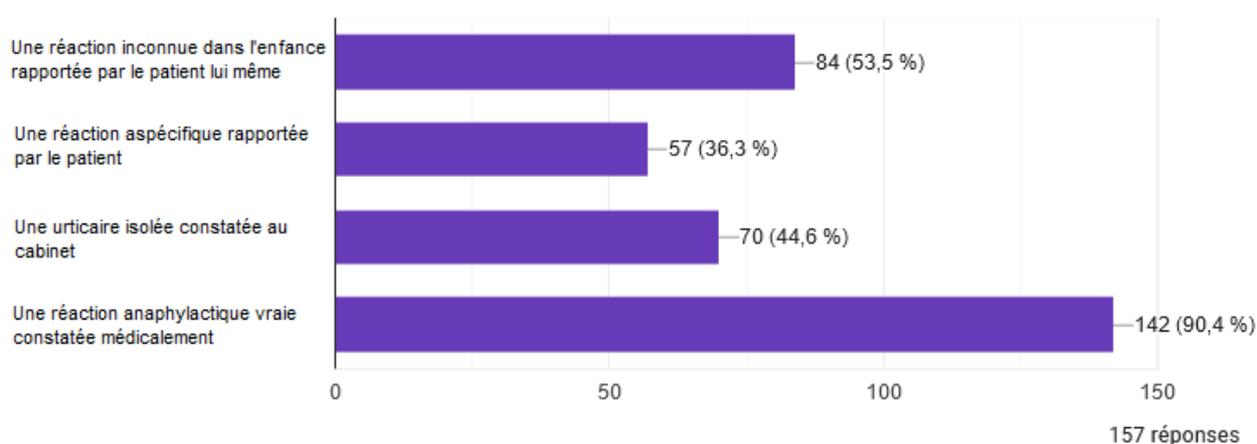


*Figure 5 : Répartition des médecins selon leur âge*

## 1.2 Pratique clinique des médecins concernant une suspicion d'allergie à l'amoxicilline

Concernant la première question sur les signes cliniques qui amènent le plus souvent les médecins à notifier une allergie à l'amoxicilline dans le dossier médical d'un patient, la grande majorité d'entre eux (9 sur 10) avaient répondu une réaction anaphylactique vraie constatée médicalement. Parallèlement, un peu plus de la moitié des médecins le notifiaient suite à une réaction inconnue dans l'enfance rapportée par le patient et de façon un peu moins fréquente (presque 45%) suite à une urticaire constatée au cabinet. Moins couramment, dans un peu plus d'un tiers des cas, ils le signalaient suite à une réaction aspécifique rapportée par le patient.

1. Les signes cliniques qui vous amènent à notifier une allergie à l'amoxicilline dans le dossier médical d'un patient sont le plus souvent (plusieurs réponses possibles) :



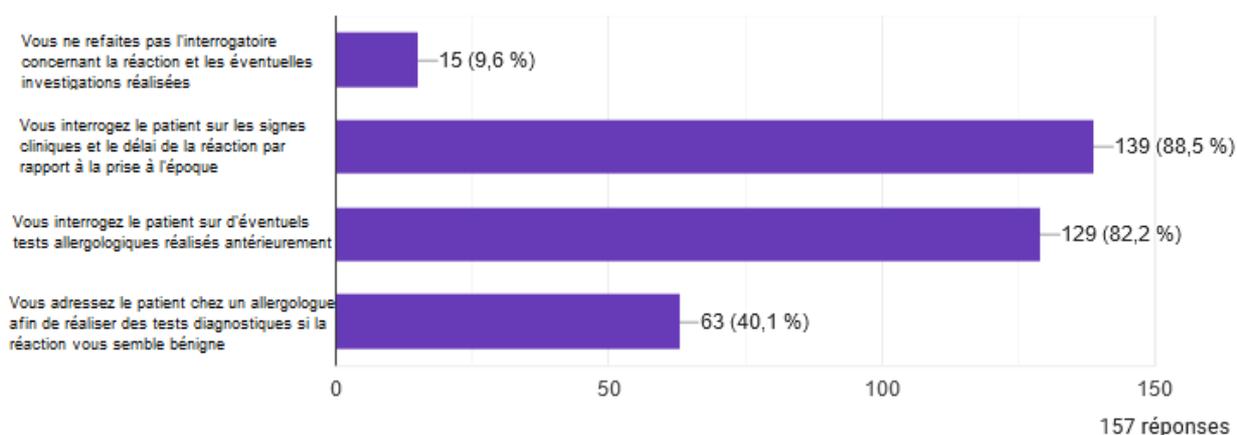
*Figure 6 : Signes cliniques amenant le plus souvent le médecin à notifier une allergie à l'amoxicilline dans le dossier médical d'un patient*

A la question deux, lorsque le patient avait un antécédent d'allergie à l'amoxicilline notifié dans le dossier lors de la première consultation, la grande majorité des médecins (plus de 80%) interrogeaient le patient sur les signes cliniques et le délai de la réaction à l'époque ainsi que sur les éventuels tests allergologiques réalisés antérieurement avec 75% des médecins qui faisaient les deux alors que 10% rapportaient ne pas refaire l'interrogatoire concernant la réaction et les éventuelles investigations réalisées.

Parmi les médecins qui rapportaient ne pas refaire l'interrogatoire concernant la réaction et les éventuelles investigations allergologiques réalisées, de façon un peu contradictoire mais probablement selon la situation clinique à laquelle ils étaient confrontés, 2 médecins rapportaient également refaire l'interrogatoire sur les signes cliniques et le délai de la réaction à l'époque, 5 autres médecins notifiaient interroger le patient sur les investigations allergologiques réalisées et 3 autres médecins avaient coché ces 3 items conjointement (items 1, 2 et 3).

Parallèlement, 40% des médecins répondants rapportaient adresser le patient chez un allergologue pour réalisation de tests diagnostiques si la réaction leur semblait bénigne.

2. Le patient a un antécédent d'allergie à l'amoxicilline notifié dans le dossier avant votre première consultation (plusieurs réponses possibles) :



*Figure 7 : Attitude clinique des médecins face à un antécédent d'allergie à l'amoxicilline notifié dans le dossier d'un patient avant leur première consultation*

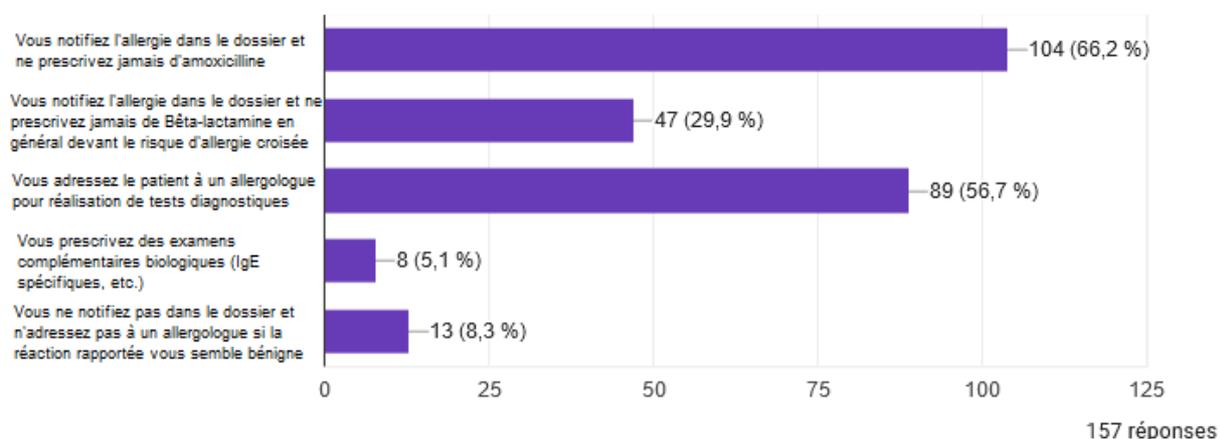
A la troisième question, devant une notion d'allergie à l'amoxicilline rapportée par le patient, une majorité des médecins répondants (66%) notifiaient l'allergie dans le dossier et ne prescrivaient plus d'amoxicilline et presque un tiers d'entre eux ne prescrivaient plus de  $\beta$ -lactamine en général devant le risque d'allergie croisée, sachant que 14% (soit 22 médecins) avaient répondu aux 2 items conjointement.

Plus de la moitié des médecins (presque 57%) notifiaient adresser le patient à un allergologue pour réalisation de tests diagnostiques et 8 médecins (soit 5%) rapportaient prescrire des examens complémentaires biologiques sachant que 6 d'entre eux faisaient

les deux. Parmi les médecins qui adressaient à un allergologue, plus de 50% (48 des 89) notifiaient l'allergie dans le dossier et ne prescrivait plus d'amoxicilline et presque 30% (26 des 89) ne prescrivait plus de  $\beta$ -lactamine en général.

Moins de 10% des médecins répondants ne notifiaient pas dans le dossier du patient la suspicion d'allergie et ne l'adressaient pas à un allergologue si la réaction rapportée leur semblait bénigne. Parmi eux, probablement selon la situation clinique et l'anamnèse du patient, 3 médecins rapportaient également adresser le patient à un allergologue pour réalisation de tests diagnostiques, 1 médecin notifiait l'allergie dans le dossier et ne prescrivait plus d'amoxicilline et 4 médecins avaient coché ces 3 items conjointement (items 1, 3 et 5). Un autre médecin rapportait ne plus prescrire de  $\beta$ -lactamine en général devant le risque d'allergie croisée après avoir notifié la suspicion d'allergie dans le dossier du patient.

3. Devant une notion d'allergie à l'amoxicilline rapportée par le patient (plusieurs réponses possibles) :



*Figure 8 : Attitude clinique des médecins face à une notion d'allergie à l'amoxicilline rapportée par un patient*

### 1.3 Pratique clinique des médecins concernant la réalisation d'un bilan allergologique

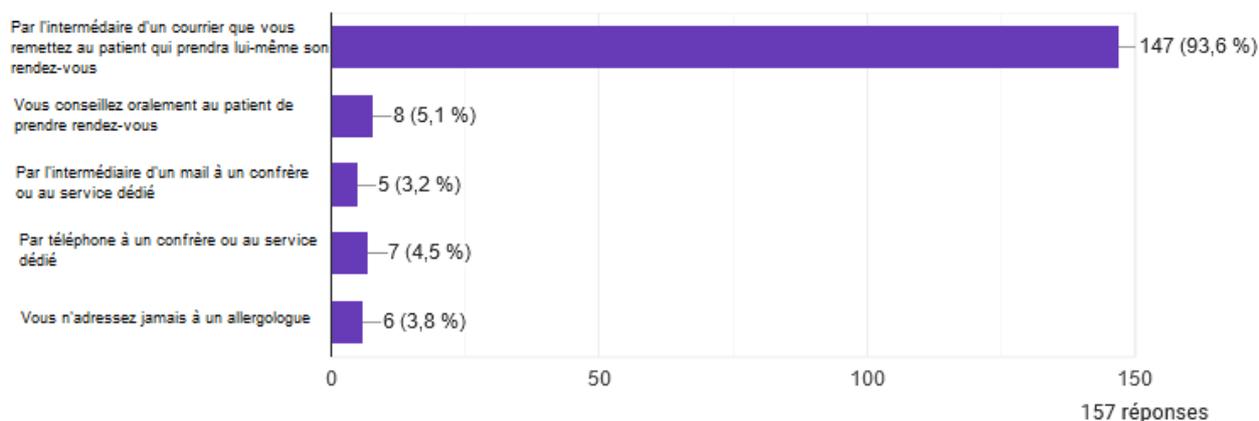
A la quatrième question, pour avoir recours à un avis spécialisé d'allergologie

concernant un patient suspect d'être allergique à l'amoxicilline, la grande majorité des médecins répondeurs (presque 95%) notifiaient remettre un courrier au patient pour qu'il prenne lui-même rendez-vous alors qu'une minorité des médecins (moins de 5%) adressaient le patient par l'intermédiaire d'un mail au service dédié ou directement par contact téléphonique avec le service.

8 médecins (soit 5%) rapportaient conseiller oralement au patient de prendre rendez-vous chez un allergologue sachant que seulement 3 d'entre eux ne les adressaient qu'uniquement par ce mode, les 5 autres médecins notifiaient préparer un courrier en plus.

Très peu de médecins (à peine 4%) ont rapporté ne jamais adresser à un allergologue mais l'un d'entre eux conseillait quand même oralement au patient de prendre rendez-vous.

4. Pour un avis spécialisé, vous adressez votre patient à un allergologue (plusieurs réponses possibles) :



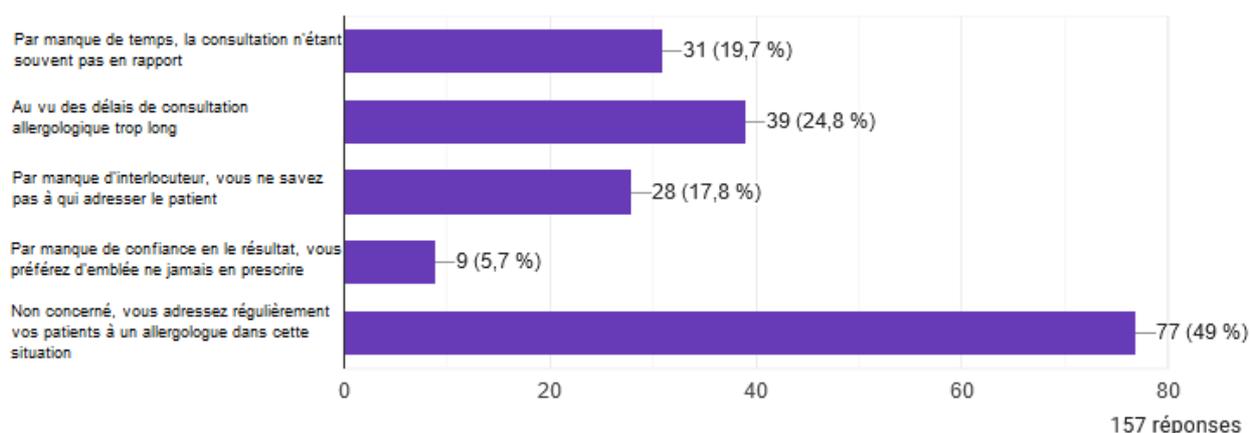
*Figure 9 : Méthode d'orientation vers un allergologue selon les médecins*

Concernant les freins à l'orientation des patients suspects d'être allergique à l'amoxicilline vers un allergologue par les médecins répondeurs à la question cinq, presque 20% rapportaient un manque de temps lors de la consultation, un médecin sur quatre était freiné par les délais de consultation allergologique trop long et moins d'un médecin sur cinq ne savait pas où adresser le patient par manque d'interlocuteur. Sachant que 20 médecins avaient coché conjointement plusieurs de ces 3 items dont 1 seul les 3 ensemble (5 médecins les items 1 et 2 ; 7 médecins les items 1 et 3 et 2 et 3).

A peine 6% des médecins répondeurs préféraient ne jamais prescrire d'amoxicilline d'emblée sans adresser leur patient à un allergologue par manque de confiance concernant le résultat du bilan allergologique alors que la moitié d'entre eux ne se sentaient pas concernés car rapportaient adresser régulièrement leurs patients à un allergologue dans cette situation mais parmi eux, 3 médecins rapportaient également être freinés par le délai de consultation allergologique trop long.

Concernant les médecins qui rapportaient un manque de confiance quant au résultat des tests allergologiques, 2 d'entre eux rapportaient également un manque de temps durant la consultation et 1 autre un manque d'interlocuteur en allergologie.

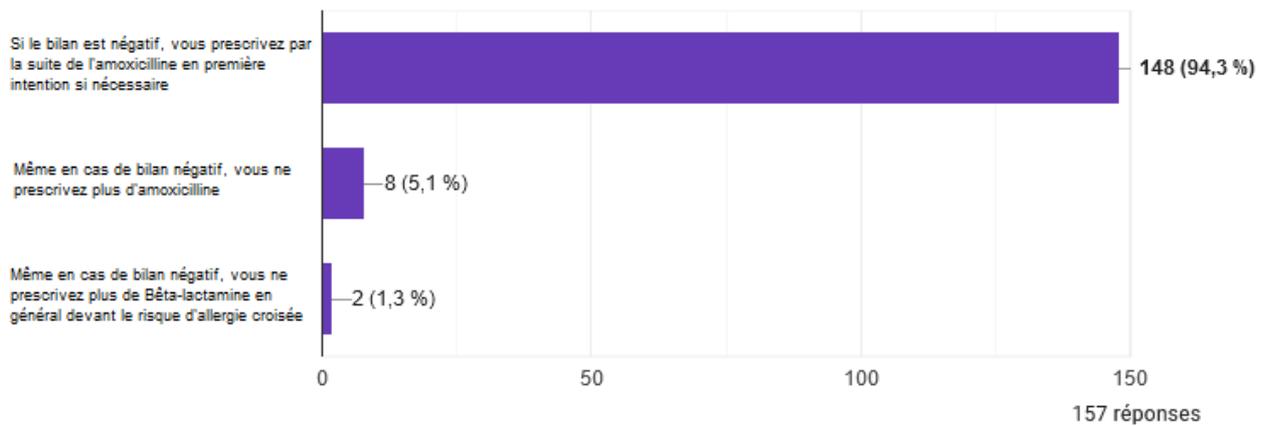
5. Vous n'adrezsez jamais ou très peu vos patients à un allergologue en cas de suspicion d'allergie à l'amoxicilline (plusieurs réponses possibles) :



*Figure 10 : Freins à l'orientation vers un allergologue selon les médecins*

A la sixième question, concernant les résultats d'un bilan allergologique pour suspicion d'allergie à l'amoxicilline, en cas de négativité du bilan, la grande majorité des médecins répondeurs (presque 95%) rapportaient prescrire de nouveau de l'amoxicilline en première intention contre 5% qui ne prescrivaient plus d'amoxicilline et seulement 2 médecins (sur les 157 répondeurs) notifiaient ne plus prescrire de  $\beta$ -lactamine en général devant le risque d'allergie croisée. Un seul médecin a coché conjointement le fait de ne plus prescrire d'amoxicilline et de  $\beta$ -lactamine en général malgré un bilan allergologique négatif.

6. Après un bilan allergologique pour suspicion d'allergie à l'amoxicilline (plusieurs réponses possibles) :

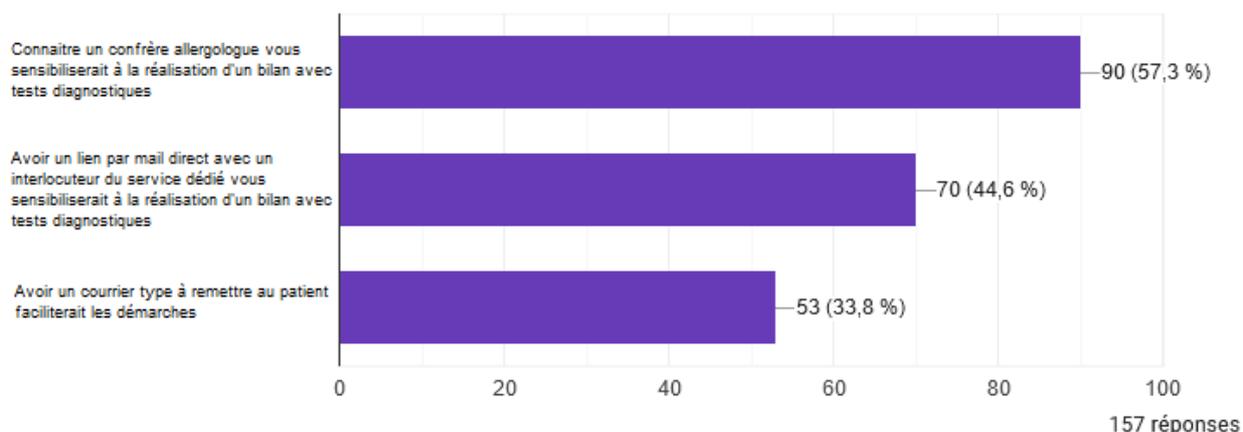


*Figure 11 : Pratique clinique des médecins après la réalisation d'un bilan allergologique pour suspicion d'allergie à l'amoxicilline chez leurs patients*

A la question sept, afin de faciliter le parcours de soins, plus de la moitié des médecins répondants rapportaient que connaître un confrère allergologue les sensibiliserait à la réalisation d'un bilan avec tests diagnostiques, un peu moins (presque 45% d'entre eux) souhaiteraient avoir recours à un mail direct avec un interlocuteur du service dédié et un tiers d'entre eux rapportaient qu'avoir un courrier type à remettre au patient faciliterait les démarches.

Un peu plus de 20% des médecins avaient coché conjointement le fait de connaître un confrère et d'avoir un mail direct avec un interlocuteur du service dédié et presque 10% avaient coché ensemble le fait de connaître un confrère et d'avoir un courrier type à remettre au patient. Pour 10% des médecins répondants, avoir un lien par mail direct avec le service dédié et remettre un courrier type au patient étaient associés pour faciliter les démarches de parcours de soins. Sachant que parmi eux, 8 médecins (soit 5 %) ont répondu conjointement aux 3 items.

7. Afin de faciliter le parcours de soins, vous pensez que (plusieurs réponses possibles) :



*Figure 12 : Moyens pouvant faciliter le parcours de soins selon les médecins*

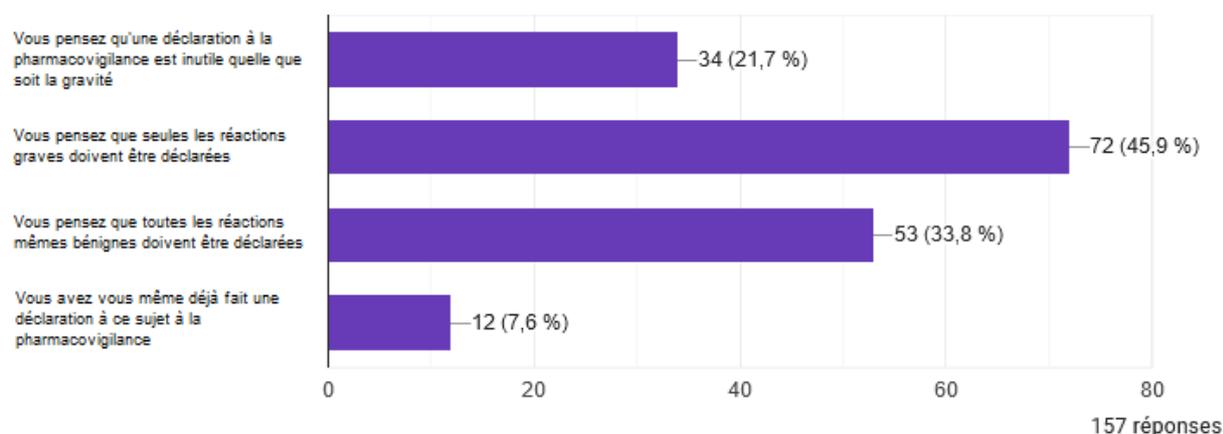
#### 1.4 Pratique clinique des médecins concernant la pharmacovigilance

Concernant la question huit, après une réaction chez un patient ayant reçu de l'amoxicilline, un peu plus de 20% des médecins répondants (soit un médecin sur cinq) pensent qu'une déclaration à la pharmacovigilance est inutile quelle que soit la gravité alors que presque la moitié (46%) pensent que seules les réactions graves doivent être déclarées et pour un tiers d'entre eux, toutes les réactions mêmes bénignes doivent être déclarées.

De façon un peu contradictoire, 2 médecins ont coché conjointement l'absence de nécessité de déclarer à la pharmacovigilance quelle que soit la gravité et le fait que seules les réactions graves doivent être déclarées et 2 autres médecins ont coché conjointement qu'ils pensaient que seules les réactions graves et que toutes les réactions mêmes bénignes devaient être déclarées.

Presque 8 % des médecins répondants (soit 12 des 157) rapportaient avoir déjà fait une déclaration à ce sujet à la pharmacovigilance. Parmi eux, 9 pensent que toutes les réactions suite à une prise d'amoxicilline doivent être déclarées à la pharmacovigilance alors que pour 1 autre médecin, seules les réactions graves doivent l'être.

8. Après une réaction chez un patient à qui vous avez prescrit de l'amoxicilline (plusieurs réponses possibles) :



*Figure 13 : Connaissances de la pharmacovigilance selon les médecins*

### 1.5 Différences de pratique selon les médecins

Concernant l'item 4 de la 2ème question, lorsque le patient avait un antécédent d'allergie à l'amoxicilline notifié dans son dossier avant la première consultation avec le médecin répondeur, on remarque une différence d'orientation vers une consultation spécialisée d'allergologie selon le département d'exercice du médecin. Les médecins exerçant dans l'Orne auraient moins tendance à adresser le patient vers un allergologue pour réaliser un bilan allergologique si la réaction leur semblait bénigne par rapport aux médecins exerçant dans la Manche et le Calvados ( $p = 0,026$ ).

		Département			Total (N=157)
		Calvados (N=96)	Manche (N=43)	Orne (N=18)	
<b>OUI</b>	Effectif (%)	41,0 (42,7 %)	20,0 (46,5 %)	2,0 (11,1 %)	63,0 (40,1 %)
<b>NON</b>	Effectif (%)	55,0 (57,3 %)	23,0 (53,5 %)	16,0 (88,9 %)	94,0 (59,9 %)
<b>Total</b>	Effectif (%)	96,0 (100,0 %)	43,0 (100,0 %)	18,0 (100,0 %)	157,0 (100,0 %)

*Tableau 4 : Différence d'orientation vers un allergologue selon le département d'exercice des médecins 1*

De même, lorsque le patient avait un antécédent d'allergie à l'amoxicilline notifié dans son dossier avant la première consultation avec le médecin répondeur, on remarque une différence quant à l'orientation vers un allergologue en fonction de l'âge du médecin. Les médecins les plus jeunes ( $\leq 45$  ans) auraient plus tendance à adresser le patient pour réaliser un bilan allergologique si la réaction leur semblait bénigne par rapport aux médecins plus âgés ( $p = 0,036$ ).

		Age			Total (N=157)
		$\leq 45$ ans (N=83)	46 – 59 ans (N=50)	$\geq 60$ ans (N=24)	
<b>OUI</b>	Effectif (%)	41,0 (49,4 %)	16,0 (32,0 %)	6,0 (25,0 %)	63,0 (40,1 %)
<b>NON</b>	Effectif (%)	42,0 (50,6 %)	34,0 (68,0 %)	18,0 (75,0 %)	94,0 (59,9 %)
<b>Total</b>	Effectif (%)	83,0 (100,0 %)	50,0 (100,0 %)	24,0 (100,0 %)	157,0 (100,0 %)

*Tableau 5 : Différence d'orientation vers un allergologue selon l'âge des médecins*

Concernant l'item 3 de la 3ème question, devant une notion d'allergie à l'amoxicilline rapportée par le patient, on remarque une différence d'orientation vers un allergologue en fonction du département d'exercice du médecin. Les médecins exerçant dans l'Orne auraient moins tendance à adresser le patient vers un allergologue pour réaliser des tests diagnostiques par rapport aux médecins exerçant dans la Manche et le Calvados ( $p = 0,031$ ).

		Département			Total (N=157)
		Calvados (N=96)	Manche (N=43)	Orne (N=18)	
<b>OUI</b>	Effectif (%)	58,0 (60,4 %)	26,0 (60,5 %)	5,0 (27,8 %)	89,0 (56,7 %)
<b>NON</b>	Effectif (%)	38,0 (39,6 %)	17,0 (39,5 %)	13,0 (72,2 %)	68,0 (43,3 %)
<b>Total</b>	Effectif (%)	96,0 (100,0 %)	43,0 (100,0 %)	18,0 (100,0 %)	157,0 (100,0 %)

*Tableau 6 : Différence d'orientation vers un allergologue selon le département d'exercice des médecins 2*

Concernant le premier item de la 8ème question, on remarque une différence relative à l'intérêt d'une déclaration à la pharmacovigilance selon l'âge du médecin répondeur. Les médecins les plus âgés ( $\geq 60$  ans) auraient plus tendance à penser qu'une déclaration à la pharmacovigilance est inutile quelle que soit la gravité après une réaction chez un patient à qui ils avaient prescrit de l'amoxicilline par rapport aux médecins les plus jeunes ( $p = 0,006$ ).

		Age			Total (N=157)
		$\leq 45$ ans (N=83)	46 – 59 ans (N=50)	$\geq 60$ ans (N=24)	
<b>OUI</b>	Effectif (%)	10,0 (12,1 %)	15,0 (30,0 %)	9,0 (37,5 %)	34,0 (21,7 %)
<b>NON</b>	Effectif (%)	73,0 (87,9 %)	35,0 (70,0 %)	15,0 (62,5 %)	123,0 (78,3 %)
<b>Total</b>	Effectif (%)	83,0 (100,0 %)	50,0 (100,0 %)	24,0 (100,0 %)	157,0 (100,0 %)

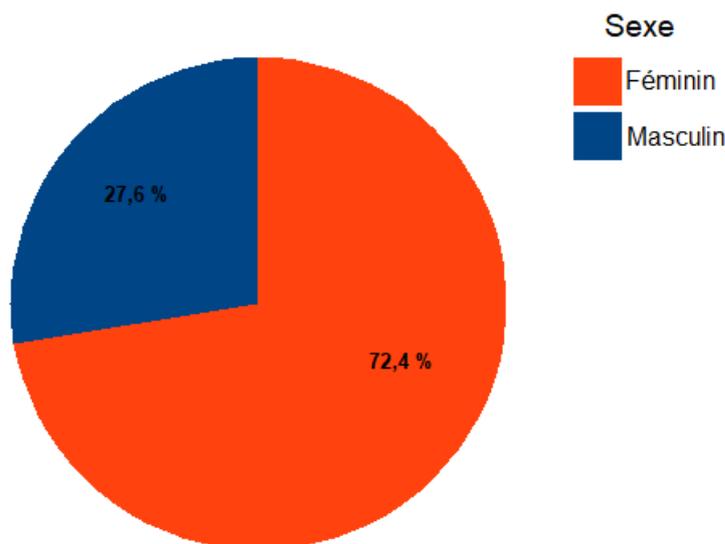
*Tableau 7 : Différence concernant la déclaration à la pharmacovigilance selon l'âge des médecins*

Aucune autre différence statistiquement significative n'a été mise en évidence.

## 2) Résultats des patients

### 2.1 Données démographiques

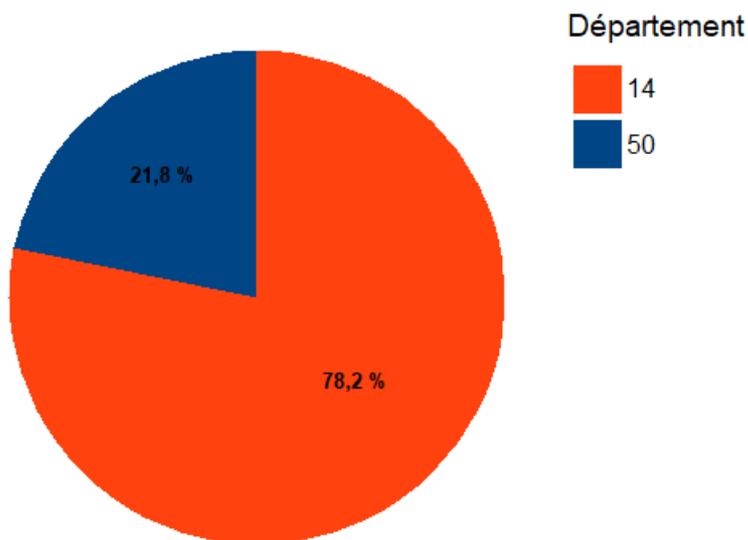
Parmi les 156 patients répondeurs, il y avait une majorité de femmes avec 113 réponses pour 43 réponses de patients de sexe masculin.



*Figure 14 : Répartition des patients selon leur sexe*

Concernant les départements des 156 patients répondants, la majorité résidaient dans le Calvados avec 122 réponses et 34 patients habitaient dans la Manche. Nous n'avons pas eu de réponse de patients résidant dans l'Orne.

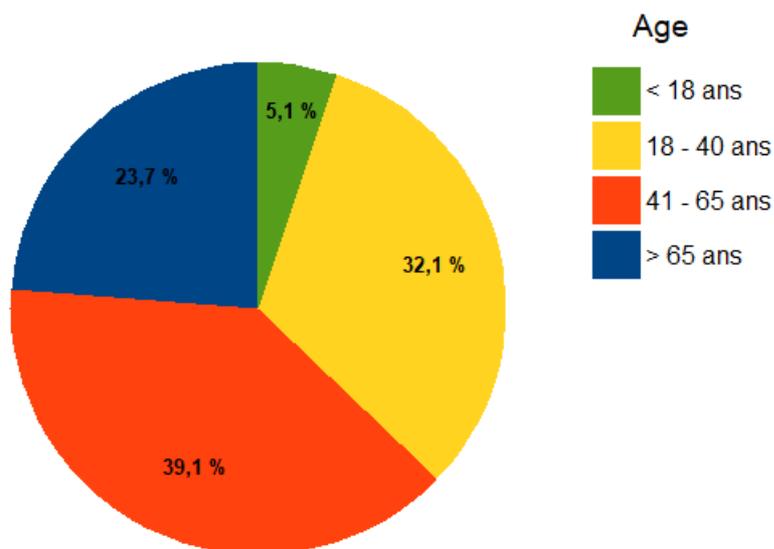
6 patients pour lesquels la ville d'habitation se situait dans d'autres départements (1 patient du 93, 1 du 94 et 4 du 27) ont été associés à leur lieu de consultation (Orbec dans le Calvados).



*Figure 15 : Répartition des patients selon leur département de résidence*

La répartition selon les tranches d'âges des 156 patients était de 8 pour les moins de 18 ans, 50 pour les 18 à 40 ans, 61 pour les 41 à 65 ans et 37 pour les plus de 65 ans.

Concernant les 8 mineurs, ce sont les parents qui ont répondu aux questionnaires.



*Figure 16 : Répartition des patients selon leur âge*

## 2.2 Situation clinique vécue par les patients concernant l'amoxicilline

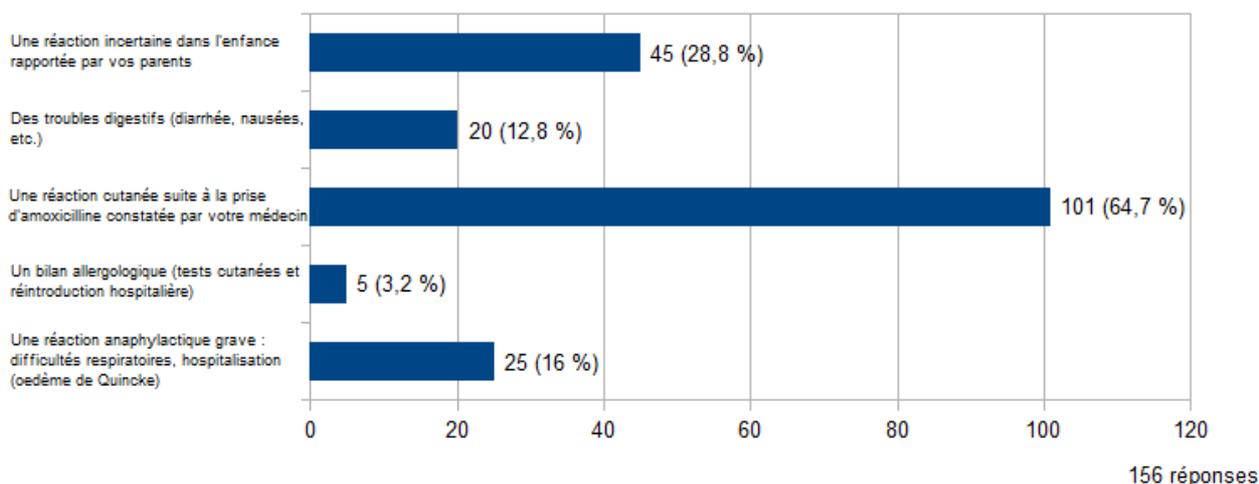
A la première question concernant la réaction amenant le patient à se notifier allergique à l'amoxicilline, la majorité d'entre eux (presque 65%) rapportait avoir fait une réaction cutanée constatée par leur médecin, presque un tiers notifiait une réaction incertaine dans l'enfance rapportée par leurs parents et moins d'un patient sur cinq rapportait avoir fait une réaction anaphylactique grave. Moins fréquemment, dans un peu plus de 10% des cas, les patients se pensaient allergique suite à des troubles digestifs réactionnels à la prise d'amoxicilline.

Environ 3% seulement des patients répondus rapportaient avoir réalisé un bilan allergologique. Parmi eux, 2 patients notifiaient avoir fait une réaction cutanée ainsi qu'une réaction anaphylactique grave et l'un d'entre eux rapportait des troubles digestifs en plus.

Concernant les réactions suite à une prise d'amoxicilline amenant le patient à se penser allergique, une réaction cutanée constatée par leur médecin était cochée conjointement à des troubles digestifs pour 11 patients, à une réaction incertaine dans l'enfance pour 10 patients et à une réaction anaphylactique grave pour 10 autres patients.

Concernant les réactions cutanées rapportées, 2 patientes avaient spécifié qu'il s'agissait d'une mycose vulvaire.

Vous pensez être allergique à l'amoxicilline suite à (plusieurs réponses possibles) :



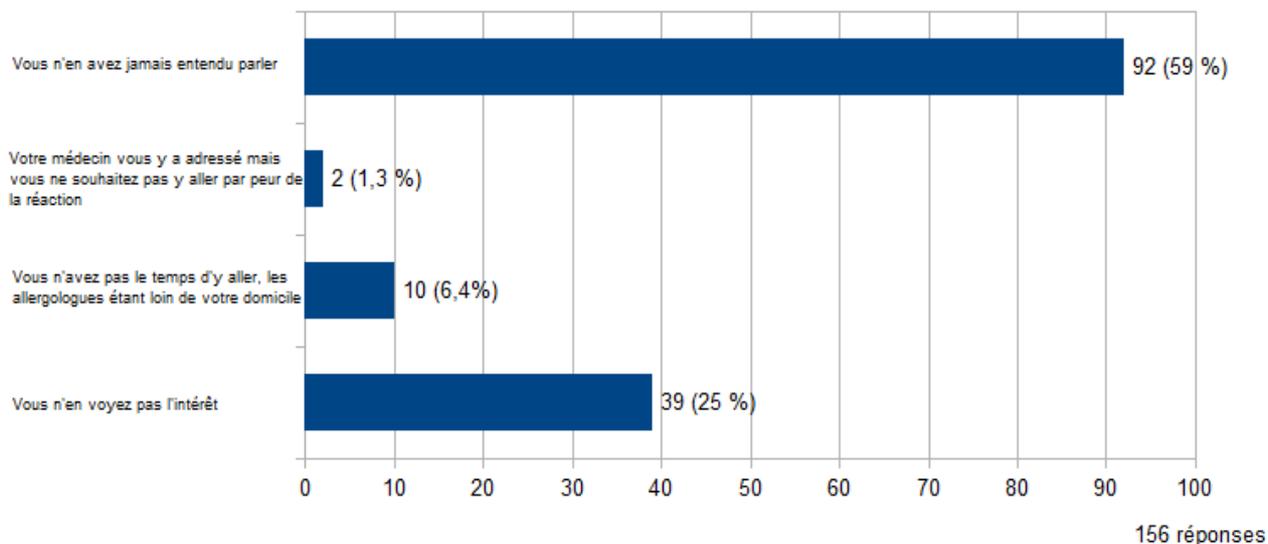
*Figure 17 : Réaction allergique à l'amoxicilline rapportée par les patients*

Concernant les raisons de l'absence de bilan allergologique réalisé par les patients se pensant allergique à l'amoxicilline à la deuxième question, la grande majorité (presque 60%) rapportaient ne jamais en avoir entendu parler et un quart d'entre eux n'en voyaient pas l'intérêt, sachant que 3 patients avaient coché ces 2 items ensemble.

Beaucoup moins fréquemment, un peu plus de 5% des patients rapportaient ne pas avoir le temps d'y aller, les allergologues étant souvent loin de chez eux et uniquement 2 patients notifiaient ne pas avoir envie de réaliser de bilan allergologique par peur de la réaction qu'il pourrait engendrer.

10% des patients (soit 16 sur les 156 répondants) n'ont pas répondu à cette question car ont bénéficié d'un bilan allergologique.

Si vous n'avez jamais vu d'allergologue, c'est parce que (plusieurs réponses possibles) :



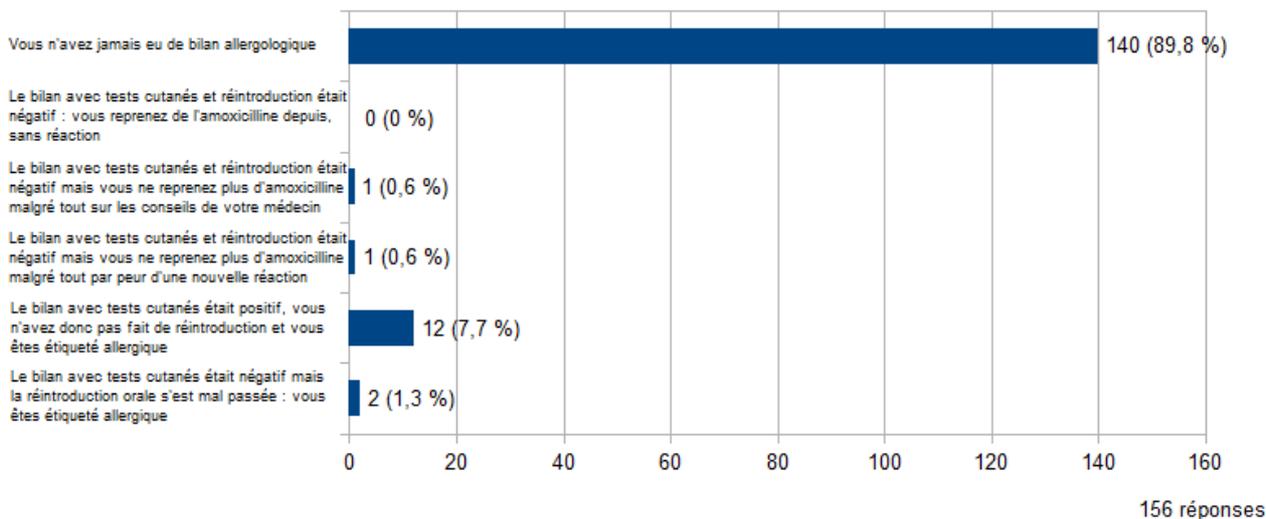
*Figure 18 : Raisons de l'absence de consultation allergologique par les patients*

A la troisième question, concernant les 16 patients qui rapportaient avoir eu un bilan allergologique pour rechercher une allergie à l'amoxicilline, pour la majorité d'entre eux (dans 75% des cas) les tests cutanés étaient positifs, ils n'avaient donc pas fait de réintroduction et étaient considérés allergiques. Moins fréquemment, 2 patients rapportaient avoir fait une réaction lors de la réintroduction malgré des tests cutanés négatifs, ils étaient donc étiquetés allergiques.

Pour 2 autres patients, malgré un bilan allergologique négatif, l'amoxicilline n'a jamais été prise de nouveau, par peur d'une nouvelle réaction pour l'un d'eux et sur les conseils du médecin pour le deuxième.

Aucun patient n'a rapporté reprendre de l'amoxicilline sans réaction suite à un bilan allergologique négatif, le nombre de patients répondeurs ayant eu un bilan allergologique étant très faible.

Si vous avez eu un bilan allergologique :



*Figure 19 : Résultat du bilan allergologique réalisé par les patients*

Concernant le profil des patients ayant eu un bilan allergologique, plus de 80% étaient des femmes (13 femmes pour 3 hommes), 3 patients avaient entre 18 et 40 ans, 9 entre 41 et 65 ans et 4 avaient plus de 65 ans. La majorité (plus de 80%) résidait dans le Calvados (13 patients) et un peu moins de 20% dans la Manche (3 patients).

### 2.3 Connaissances des patients concernant l'amoxicilline

Concernant les connaissances de l'amoxicilline par les patients répondants à la question quatre, pour trois quart d'entre eux c'est un antibiotique souvent prescrit en première intention dans de nombreuses infections bactériennes bénignes alors que presque 10% pensent l'inverse.

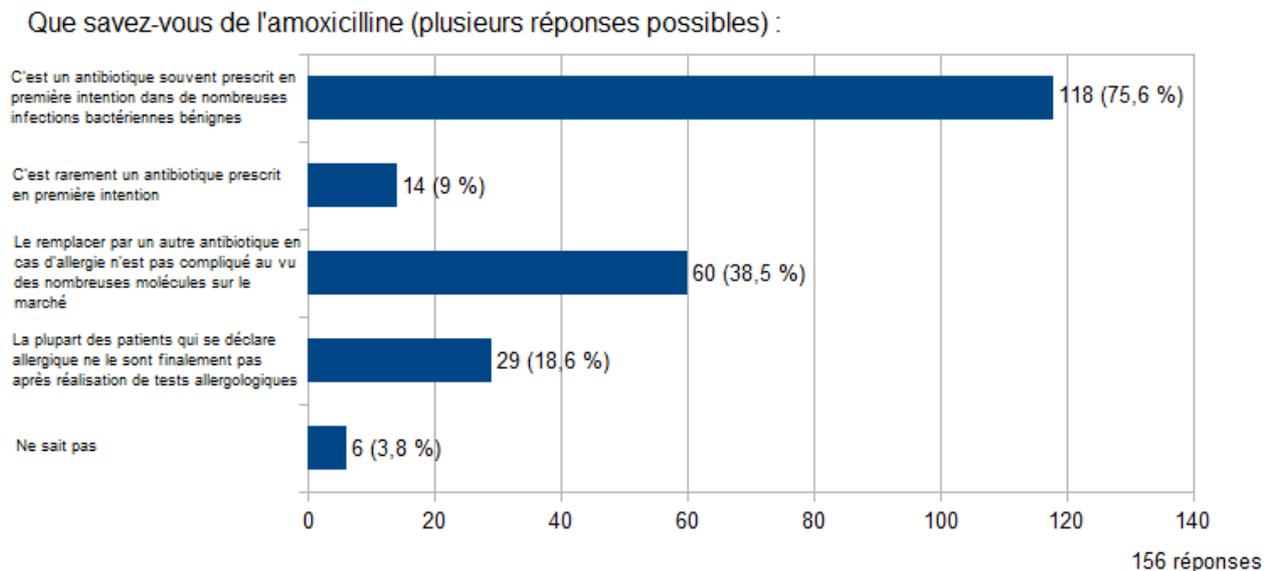
Pour presque 40% des patients répondants, le remplacer par un autre antibiotique en cas d'allergie n'est pas compliqué au vu des nombreuses molécules qui existent sur le marché. Parallèlement, à peine 20% pensent que la plupart des patients qui se déclare allergique ne le sont finalement pas après réalisation de tests allergologiques.

Concernant les 60 patients qui pensaient que remplacer l'amoxicilline par un autre antibiotique présent sur le marché n'était pas compliqué, 37 (soit presque les deux tiers) avaient coché conjointement le fait que ce soit un antibiotique souvent prescrit en

première intention alors que 6 autres patients avaient coché l'inverse.

Parmi les 29 réponders qui pensaient que la plupart des patients qui se déclaraient allergique à l'amoxicilline ne l'étaient finalement pas après réalisation de tests allergologiques, 25 avaient coché en plus le fait que ce soit un antibiotique souvent prescrit en première intention dans de nombreuses infections bénignes alors qu'un autre patient avait coché l'inverse et remplacer l'amoxicilline par un autre antibiotique n'était pas compliqué pour la moitié d'entre eux (15 des 29 patients).

Presque 4% des patients n'avaient pas répondu à cette question, ils ont été catégorisés dans l'item « ne sait pas ».



*Figure 20 : Connaissances de l'amoxicilline par les patients*

A propos des connaissances des effets indésirables de l'amoxicilline par les patients à la cinquième question, la majorité des patients réponders (presque 85%) avaient notifié qu'une prise pouvait se compliquer d'une réaction cutanée à type d'urticaire et pour presque 40% d'entre eux, celle-ci pouvait engendrer des troubles digestifs. Sachant que 42 patients soit un peu plus d'un quart avaient cochés conjointement ces 2 items.

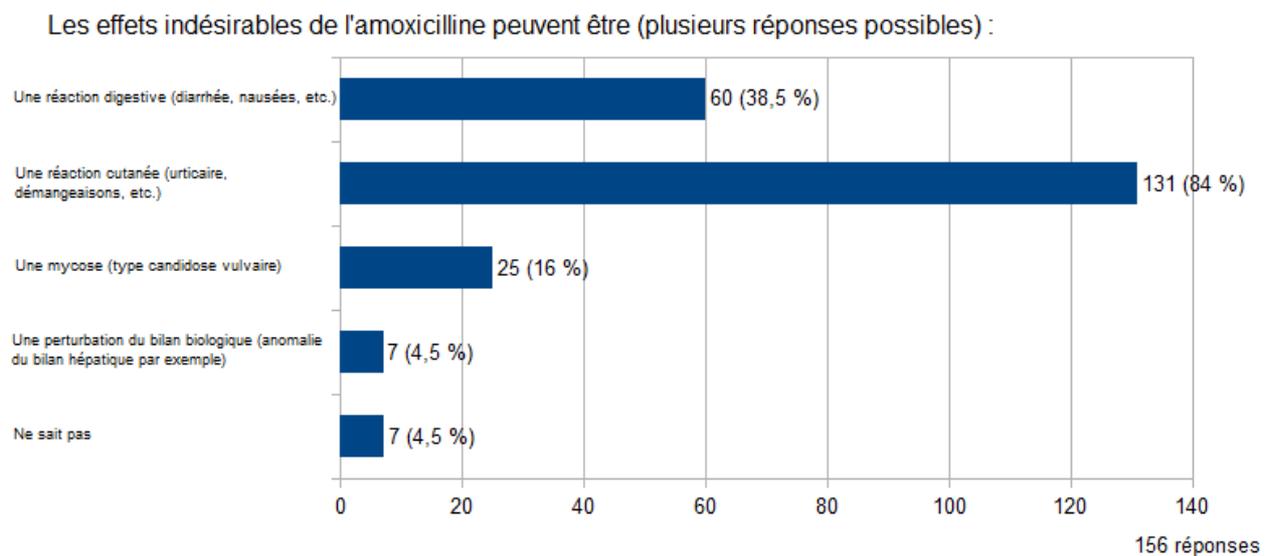
Pour un peu plus de 15% des patients réponders (soit 25 des 156), l'amoxicilline pouvait être à l'origine d'un effet indésirable à type de mycose. Parmi eux, 10 patients avaient également coché comme effet indésirable une réaction cutanée et 4 autres patients une réaction digestive. 9 patients avaient coché conjointement ces 3 items.

Presque 90% des patients qui avaient coché le fait qu'une mycose pouvait être un effet indésirable de l'amoxicilline étaient des femmes, seulement 3 patients étaient de sexe masculin.

Très peu de patients (moins de 5%) avaient répondu qu'une perturbation du bilan biologique pouvait être un effet indésirable de l'amoxicilline. Parmi eux, 4 patients avaient coché en plus le risque de réaction cutanée et 1 autre patient, le risque de réaction digestive.

2 patients avaient coché les 4 items conjointement (réaction digestive, réaction cutanée, mycose, perturbation du bilan biologique).

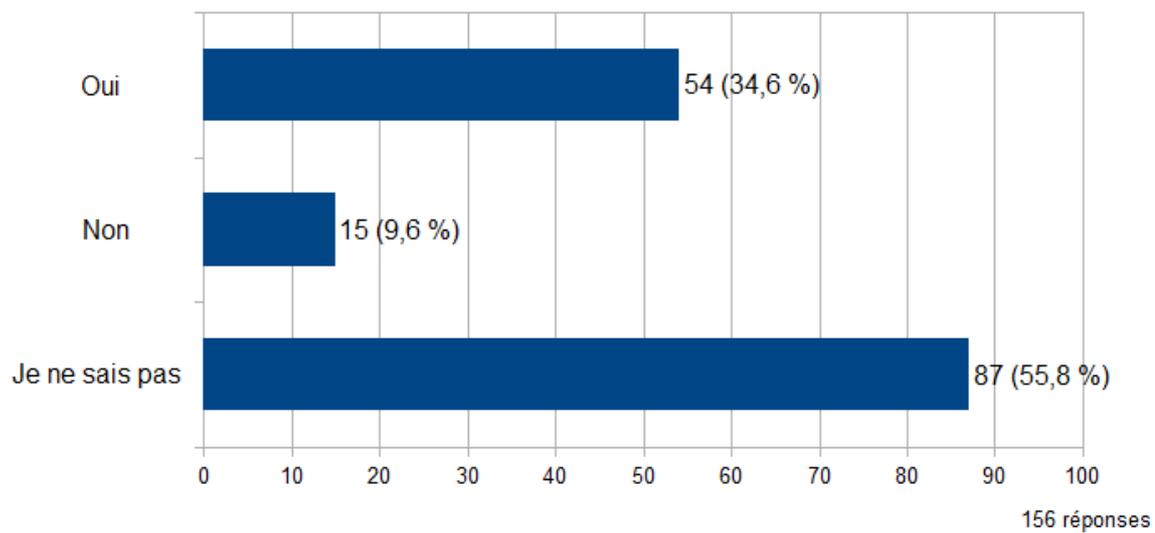
Un peu plus de 4% des patients n'avaient pas répondu à cette question, ils ont été catégorisés dans l'item « ne sait pas ».



***Figure 21 : Connaissances des effets indésirables de l'amoxicilline par les patients***

A la sixième question, pour un peu plus d'un tiers des patients répondus, toute réaction cutanée suite à une prise d'amoxicilline était considérée comme une allergie qui contre indiquait une nouvelle prise par la suite alors que presque 10% pensaient l'inverse et la majorité des patients ne savaient pas.

Toute réaction cutanée suite à une prise d'amoxicilline est une allergie qui contre indique une nouvelle prise par la suite :



*Figure 22 : Réaction cutanée et amoxicilline, connaissances des patients*

## Discussion

J'ai donc réalisé ce travail devant la notion d'allergie à l'amoxicilline trop souvent rapportée par les patients sans réaction clinique d'hypersensibilité avérée ni réalisation de tests allergologiques.

**Dans un premier temps, je me suis intéressée à la pratique clinique des omnipraticiens de Normandie Occidentale face aux suspicions d'allergies à l'amoxicilline notamment concernant la réaction clinique et le recours à un bilan allergologique.**

Les principaux résultats mis en évidence sont que l'allergie à l'amoxicilline était notifiée par les médecins dans le dossier des patients principalement lorsqu'ils avaient fait une réaction anaphylactique vraie mais également de façon très fréquente suite à une réaction incertaine dans l'enfance ou suite à une réaction cutanée aspécifique rapportée par le patient.

La moitié des médecins répondants rapportait adresser régulièrement leurs patients à un allergologue pour réaliser un bilan en cas de suspicion d'allergie à l'amoxicilline, principalement par l'intermédiaire d'un courrier remis au patient. Il semblerait que les médecins exerçant dans l'Orne orienteraient moins leurs patients à un allergologue par rapport aux médecins exerçant dans la Manche et le Calvados. De plus, les médecins les plus jeunes ( $\leq 45$  ans) orienteraient d'avantage leurs patients vers une consultation allergologique. Lorsqu'un bilan allergologique était finalement négatif, la grande majorité des médecins répondants prescrivait de nouveau de l'amoxicilline à leurs patients.

Concernant la déclaration à la pharmacovigilance, la majorité des médecins pensaient que seules les réactions graves devaient être déclarées et plus d'un médecin sur cinq avec principalement des médecins ayant  $\geq 60$  ans pensait qu'une déclaration était inutile quelque soit la gravité de la réaction. A peine 8% avait déjà déclaré à la pharmacovigilance une réaction suite à une prise d'amoxicilline chez un de leur patient.

A propos du recrutement des médecins répondants il existe un biais de sélection, en effet la majorité soit environ les deux tiers étaient des maîtres de stage universitaire et le tiers restant principalement de jeunes médecins (remplaçants ou installés), on pourrait ainsi

considérer qu'ils seraient plus à même de mettre à jour leurs connaissances et plus sujet à adresser leurs patients à un allergologue.

Concernant les données démographiques des médecins réponders, il a été mis en évidence quelques discordances avec la démographie médicale en Normandie Occidentale notamment concernant le sexe et l'âge des omnipraticiens. En effet selon les données de l'ARS, environ 40% des médecins seraient des femmes dans les 3 départements Occidento-Normands alors qu'une petite majorité de femme avait répondu au questionnaire. De même, la répartition selon l'âge des médecins serait séparée en trois parties avec un tiers ayant  $\leq 45$  ans, un autre entre 46 et 59 ans et un dernier tiers ayant  $\geq 60$  ans ce qui ne correspond pas à la répartition des 157 médecins réponders [29].

En ce qui concerne les signes cliniques qui amenaient le plus souvent les médecins à notifier une allergie dans le dossier médical d'un patient, je pense ne pas avoir suffisamment insisté sur la notion de fréquence ce qui a à mon sens entraîné une mauvaise compréhension et perturbé les résultats. En effet, la grande majorité des médecins (90%) avait répondu une réaction anaphylactique vraie constatée médicalement. Notifier une telle réaction dans le dossier d'un patient est pertinent, néanmoins cela reste très peu fréquent en pratique, l'incidence des anaphylaxies sévères aux  $\beta$ -lactamines étant estimée entre 0,015 et 0,0004% [11].

On remarque tout de même que très fréquemment (dans plus de 50% des cas), les médecins notifiaient également l'allergie dans le dossier suite à une réaction inconnue dans l'enfance ou à une réaction aspécifique rapportée par le patient (dans plus d'un tiers des cas). Ils ne prescrivaient donc plus d'amoxicilline voir de  $\beta$ -lactamine en général devant le risque d'allergie croisée alors que celui-ci demeure rare. Effectivement, parmi les patients allergiques à la pénicilline, 1 à 2% développeront une réaction allergique aux céphalosporines en cas d'exposition à cette classe d'antibiotiques [30]. Ainsi, la documentation erronée du dossier médical peut mener à leur éviction systématique et à l'utilisation d'alternatives antibiotiques, avec pour conséquences l'émergence de germes résistants et une augmentation des coûts de la santé [31].

En ce sens, l'OMS accorde une grande priorité à la lutte contre la résistance aux antibiotiques qui atteint des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde et notifie que la résistance aux antibiotiques compromet les acquis de la médecine

moderne. En l'absence d'antibiotiques efficaces pour prévenir et traiter les infections, les transplantations d'organes, les chimiothérapies et certaines interventions chirurgicales comme les césariennes deviendront beaucoup plus à risque [32].

La prescription d'antibiotique étant courante en médecine de ville, il paraît indispensable de se former régulièrement pour adopter une pratique efficace et adaptée. Certains outils peuvent aider à la prescription, comme notamment les fiches mémos mises à disposition par la HAS et la SPILF ou le site Antibioclic qui aide à la décision thérapeutique en antibiothérapie pour un bon usage des antibiotiques et dont le contenu suit les dernières recommandations françaises en vigueur [33]. En pratique, l'utilisation du TDR lors du dépistage d'une angine permet d'écartier la prescription abusive d'antibiotique en cas de résultat négatif.

L'enjeu est également économique, l'ANSM notifiait dans ses rapports que la France restait un pays Européen très consommateur d'antibiotique avec une consommation provenant majoritairement du secteur de ville, les pénicillines étant les plus prescrites et d'après l'INSERM les coûts en lien avec l'antibiorésistance seraient très conséquents et l'économie de l'Assurance Maladie non négligeable en cas de prescription adaptée [34]. Dans cette intention, le Dr Jean-Marc Amans avait réalisé sa thèse de médecine générale en 2001 sur l'évaluation du surcoût des allergies à la pénicilline en médecine générale [35].

Les médecins rapportaient tout de même adresser assez fréquemment (environ 50% d'entre eux) leurs patients à un allergologue pour réaliser un bilan si un antécédent d'allergie à l'amoxicilline était suspecté. Cela était discordant avec les valeurs rapportées par les patients car 90% d'entre eux notifiait n'avoir jamais consulté d'allergologue. Cette différence pourrait en partie s'expliquer par un biais de sélection, la population de patients répondeurs ne faisait pas forcément partie de la patientèle des médecins répondeurs. Une autre hypothèse pourrait être un biais de déclaration des médecins par rapport à leur pratique, et ce malgré le caractère anonyme du questionnaire.

Assez peu de médecins avaient recours à des examens biologiques comme notamment le dosage des IgE spécifiques, en effet ces tests ont une faible sensibilité en pratique surtout en fonction du délai de réalisation après une suspicion de réaction allergique à l'amoxicilline [30].

Les médecins notifiaient adresser leur patient à un allergologue principalement par l'intermédiaire d'un courrier qu'ils leur remettaient directement. Les freins à l'orientation vers une consultation spécialisée d'allergologie étaient principalement le manque de temps durant la consultation, le délai de consultation allergologique trop long et le manque d'interlocuteur. Effectivement, de nombreux médecins rapportaient que le fait de connaître un confrère ou une consœur allergologue les sensibiliserait d'avantage, ce qui met en lumière les carences démographiques. Ainsi, les médecins exerçant dans l'Orne adresseraient moins leurs patients à un allergologue par rapport aux médecins exerçant dans la Manche et le Calvados. Cette dissemblance pourrait s'expliquer par la pénurie d'allergologue dans l'Orne (pas de spécialiste retrouvé sur l'annuaire du site de l'Ordre des médecins) [36]. Avec la mise en place du nouveau DES d'allergologie depuis 2017 on peut espérer une recrudescence du nombre d'allergologue d'ici quelques années [37].

De plus, il semblerait que les médecins les plus jeunes adresseraient d'avantage leurs patients à un allergologue en cas de suspicion d'allergie à l'amoxicilline, ce qui n'a pas été retrouvé dans la littérature et un biais de sélection pourrait accentuer cette différence de pratique, en effet un peu plus de la moitié des médecins répondeurs avaient  $\leq 45$  ans.

Pour faciliter le parcours de soins, le fait d'avoir un mail direct avec un interlocuteur du service dédié ou un courrier type à remettre au patient était également souvent notifié par les médecins répondeurs. La mise en place d'un tel courrier avec notamment une présentation rapide sous forme de QCM rapportant les éléments essentiels : le type de réaction (hypersensibilité de type I ou de type IV notamment), le délai par rapport à la prise médicamenteuse, l'âge et l'ancienneté de la réaction, les autres prises médicamenteuses associées etc. à adresser directement à une adresse mail dédiée par exemple optimiserait le temps imparti durant la consultation. L'objectif étant d'éviter de poser un diagnostic systématique d'allergie pour toute réaction lors d'une prise médicamenteuse, il est préférable de décrire précisément la réaction dans un carnet de santé ou dans le dossier médical du patient, en signalant le médicament suspecté et en citant les autres médicaments pris de façon concomitante. Un diagnostic par excès d'allergie médicamenteuse pourrait grever ultérieurement l'accès à des traitements nécessaires, voire indispensables pour le patient [38].

Le Dr Autegarden Elodie avait notamment fait son travail de thèse en 2013 sur la réalisation d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de référence pour le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale. Cette étude avait

montré qu'un algorithme simple basé sur les données de l'interrogatoire ne pouvait être utilisé en médecine générale pour déterminer une éventuelle réintroduction de la pénicilline. En effet, il existait un risque de développer une réaction allergique pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Ainsi, elle concluait qu'il était nécessaire d'explorer un doute diagnostique d'allergie à la pénicilline dans un centre de référence avant de réintroduire la molécule suspecte en ville [39].

Certains médecins avaient rapporté un manque de confiance quant au résultat du bilan allergologique. Même si la très grande majorité des médecins notifiait prescrire de nouveau de l'amoxicilline en première intention en cas de bilan allergologique négatif, une minorité se montrait réticente et préférait ne plus prescrire d'amoxicilline voir même de  $\beta$ -lactamines en général devant le risque d'allergie croisée qui demeure pourtant très rare comme notifié plus haut. De façon exceptionnelle, il a été mis en évidence qu'un bilan allergologique avec des tests cutanés et une provocation orale pouvait s'avérer faussement négatif en cas de délai trop long entre la réaction initiale et le bilan allergologique notamment, ce qui amènerait à penser que renouveler les tests dans cette situation serait plus prudent [40 , 41].

Il semblerait que les médecins les plus âgés ( $\geq 60$  ans) pensaient d'avantage qu'une déclaration à la pharmacovigilance était inutile quelque soit la gravité de la réaction chez un patient à qui ils avaient prescrit de l'amoxicilline, cela pouvant s'expliquer par une différence de formation selon la génération du médecin. La création des premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance datant seulement de 1973 et l'obligation de déclarer pour les médecins, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes n'apparaît que dans le décret de 1984. Le décret du 13 mars 1995 régit le fonctionnement actuel de la pharmacovigilance avec notamment l'extension de la déclaration obligatoire aux pharmaciens : « *Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance. De même, tout pharmacien, ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il a délivré, doit également le déclarer aussitôt au Centre Régional de Pharmacovigilance.* » (article R.5144-19. du Code de la Santé Publique) [42].

En effet selon le site du ministère de la santé, tout effet indésirable suspecté d'être dû à un

médicament, qu'il soit mentionné ou non dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la notice, doit être déclaré aux autorités compétentes. Est défini comme un effet indésirable : une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) [43]. Ces déclarations permettent ainsi de mettre en évidence la fréquence des effets indésirables constatés en pratique clinique et de mettre à jour le RCP des médicaments notamment.

### **Dans un second temps, j'ai voulu évaluer les connaissances et le vécu des patients se déclarant allergique à l'amoxicilline en Normandie Occidentale.**

Concernant les patients, il ressort que les réactions étant à l'origine d'une suspicion d'allergie à l'amoxicilline étaient principalement des réactions cutanées constatées médicalement mais également fréquemment (dans presque un tiers des cas) des réactions incertaines dans l'enfance rapportées par leurs parents. Une grande majorité (90%) des patients n'avaient jamais réalisé de bilan allergologique car ils n'en avaient le plus souvent jamais entendu parler.

A propos des connaissances de l'amoxicilline par les patients, les trois quart savaient effectivement qu'il s'agissait d'un antibiotique souvent prescrit en première intention dans de nombreuses infections bactériennes bénignes et pour beaucoup (presque 40%) le remplacer par un autre antibiotique en cas d'allergie n'était pas compliqué au vu des nombreuses molécules existant sur le marché. Les effets indésirables de l'amoxicilline les plus connus par les patients étaient les réactions cutanées principalement ainsi que les troubles digestifs.

En ce qui concerne les questions générales sur les connaissances de l'amoxicilline, certains patients avaient des difficultés à répondre, ce qui peut s'expliquer par la complexité des questions pour des personnes ne faisant pas partie du milieu médical ou para-médical mais également par des problèmes de compréhension selon la catégorie socioprofessionnelle des patients. J'ai notamment pu constater que les patients avaient des difficultés à se détacher de leur vécu (les réactions cutanées étaient particulièrement bien connues par les patients car souvent à l'origine de la suspicion d'allergie) ce qui peut

être à l'origine d'un biais d'information.

Il a également été mis en évidence le fait que certains patients faisaient l'amalgame entre un effet indésirable et une allergie, notamment concernant les troubles digestifs qui étaient parfois les seuls notifiés comme étant la réaction à l'origine d'une suspicion d'allergie à l'amoxicilline. A propos des effets indésirables de l'amoxicilline, les mycoses étaient principalement notifiées par les patientes (de sexe féminin) probablement car elles étaient les plus concernées.

Concernant la démographie des patients répondeurs il existe également des biais de sélection, en effet la grande majorité était des femmes avec moins d'un tiers de réponse de patients masculins. Néanmoins, il apparaît dans la plupart des études que les femmes seraient plus souvent atteintes par des réactions allergiques médicamenteuses en général par rapport aux hommes (65% - 70% *versus* 30% - 35%) [44]. Une étude Américaine de 2007 avait notamment mis en évidence le fait que l'incidence des nouveaux cas d'allergie à la pénicilline était de 1,4% pour les femmes contre 1,1% pour les hommes concernant les données de plus de 410 000 dossiers médicaux [45].

De plus, les patients répondeurs résidaient pour la majorité dans le Calvados (presque 80%) et une minorité venait de la Manche mais aucun patient habitant dans l'Orne n'a été inclus dans cette étude. Ce biais de sélection pourrait en partie s'expliquer par le fait que la diffusion des questionnaires a été réalisée en pleine période de crise sanitaire ce qui a engendré des difficultés quant à la distribution et la réception notamment (limitation des lieux de distribution, désencombrement des salles d'attente pour limiter les risques de transmission, médecins sollicités et préoccupés par les adaptations régulières en lien avec la crise sanitaire etc.).

Concernant la réaction qui amenait les patients à se penser allergique à l'amoxicilline, la majorité avait rapporté une réaction cutanée constatée par leur médecin et beaucoup (presque un tiers des patients répondeurs) rapportaient également une réaction incertaine dans l'enfance rapportée par leurs parents. En effet, assez peu de patients avaient fait une réaction anaphylactique grave ou un bilan allergologique, ce qui concorde avec les données retrouvées dans la littérature.

Il est important de rappeler qu'en cas de réaction de type immédiat, 80% des patients perdent leur hypersensibilité après dix ans. De même, une réaction retardée avec éruption cutanée maculo-papuleuse est plus fréquemment d'origine virale qu'allergique,

particulièrement si elle est survenue dans l'enfance [11].

La grande majorité des patients répondeurs n'avaient jamais vu d'allergologue, principalement parce qu'ils n'en avaient jamais entendu parler ou moins fréquemment parce qu'ils n'en voyaient pas l'intérêt. Cela souligne le problème des pathologies sans retentissement en général (pas de symptômes donc peu de répercussion sur la vie quotidienne) et la méconnaissance des risques de résistance et de surcoût pour la société. En effet comme le souligne l'OMS il s'agit d'une menace mondiale mais qui a aussi des conséquences sur le plan individuel.

Aucun patient n'avait rapporté reprendre de l'amoxicilline sans réaction suite à un bilan allergologique négatif. Le nombre de patients répondeurs ayant eu un bilan allergologique étant très faible, il existe un manque de puissance et donc une discordance par rapport à la littérature. Le diagnostic d'allergie vraie serait porté chez environ 10% des patients qui consultent pour une suspicion d'allergie aux pénicillines [41].

En effet, plusieurs études se sont intéressées à la prévalence réelle d'une hypersensibilité anamnestique et selon une méta-analyse de 2016, moins de 8% des patients présentaient une sensibilisation réelle, soit plus de 90% de présomptions erronées d'allergie. La prévalence d'une sensibilisation réelle dans les cohortes pédiatriques était encore plus basse, la proportion de réactions para-infectieuses/infectieuses étant plus forte. Une méta-analyse de 2017 montrait des résultats similaires avec 5% de sensibilisations avérées chez les patients rapportant une allergie à une  $\beta$ -lactamine et dans cette étude, les auteurs avaient analysé les conséquences d'un bilan allergologique négatif. Dans 55% des cas, lorsque l'hypersensibilité avait été exclue, l'antibiothérapie était modifiée au profit des pénicillines et céphalosporines, avec une diminution de prescription de vancomycine et fluoroquinolones. Parmi les 1000 patients, une seule réaction non fatale était rapportée. Ceci illustre la nécessité d'une documentation la plus précise possible de la réalité d'une allergie, compte tenu de la réticence générale des praticiens à prescrire des  $\beta$ -lactamines en cas de documentation d'hypersensibilité même non confirmée [31]. En ce sens, presque 20% des patients répondeurs pensaient que la plupart des patients qui se déclaraient allergiques à l'amoxicilline ne l'étaient finalement pas après réalisation de tests allergologiques.

Comme pour les médecins, il existait de très rares cas de réticences quant à la réalisation de tests allergologiques avec notamment une peur de la réactivité.

Qu'en est-il au CHU de Caen ? Il serait intéressant de connaître le nombre de patients réellement considérés allergiques suite à la réalisation d'un bilan allergologique pour une suspicion d'allergie à l'amoxicilline. Et combien de patients y sont adressés chaque année pour bilancer une notion d'allergie à l'amoxicilline par rapport à l'incidence de cette notion dans le dossier médical des patients Occidento-Normands.

Même si la majorité des patients répondeurs savait que l'amoxicilline était souvent prescrite en première intention dans de nombreuses infections bactériennes bénignes, presque 10% d'entre eux notifiait le contraire et parallèlement, presque 40% pensait que remplacer l'amoxicilline par un autre antibiotique en cas d'allergie n'était pas compliqué au vu des nombreuses molécules disponibles sur le marché.

Cela met en avant la nécessité d'éduquer les patients sur les antibiotiques en général et les risques notamment liés à la santé publique. Il pourrait être utile de réaliser des séances d'éducation scolaire sur les avantages et les risques des antibiotiques dès le plus jeune âge mais aussi de dispenser les antibiotiques en dose unique par les pharmaciens pour éviter les phénomènes de « prise de fin de tiroir » et d'automédication trop souvent constaté en pratique.

Nous sommes tous les jours dans notre exercice médical et de façon récurrente en médecine de ville, soumis à la pression des patients concernant la prescription d'antibiotique, il est donc de notre ressort d'éduquer les patients notamment de les sensibiliser sur la notion d'allergie vraie à différencier d'un effet indésirable du médicament et de leur expliquer les risques d'un mésusage et l'intérêt d'une prescription médicalement justifiée. En ce sens, la réalisation de campagne de prévention comme celle de 2002 « *les antibiotiques, c'est pas automatique* » permettait d'attirer l'attention de la population générale. Il serait pertinent de réaliser d'autres actions mettant notamment en avant les intérêts d'un bilan allergologique en cas de suspicion d'allergie à l'amoxicilline (ou plus largement à la pénicilline).

## Conclusion

Jusqu'à 10% des dossiers médicaux mentionnent une « allergie à la pénicilline ». Toutefois la documentation médicale est souvent peu précise sur le type, la date et la sévérité de la réaction. Dans cette étude, trop peu de patients avaient recours à un bilan allergologique malgré le fait que près de la moitié des médecins rapportaient y adresser leur patient. Souvent, les patients n'en avaient jamais entendu parler ou n'en voyaient pas l'intérêt au vu de l'absence de symptômes et de la présence d'alternative médicamenteuse fréquemment possible. Ces éléments mettent en avant les carences éducatives des patients par les médecins concernant les bénéfices à la réalisation d'un bilan allergologique.

L'autre moitié des médecins n'adressait pas ou peu leurs patients à un allergologue souvent en raison d'un manque de temps lors de la consultation ou d'une absence d'interlocuteur ce qui pourrait être amélioré par d'autres moyens d'orientation vers un allergologue. L'offre de soins en allergologie étant en effet insuffisante et disparate selon les départements Occidento-Normands, il serait intéressant par exemple de réaliser un courrier type (comme certains protocoles déjà réalisés en anesthésie au CHU de Caen notamment) avec un envoi centralisé par mail au service dédié qui pourrait contacter le patient dans un second temps pour organiser le bilan en fonction des éléments notifiés (type de réaction, délai, etc.).

La réalisation de ces bilans allergologiques en cas de suspicion d'allergie à l'amoxicilline permettrait ainsi d'éviter la surconsommation des autres classes d'antibiotiques à plus large spectre et donc de diminuer les phénomènes de résistances bactériennes que cela implique en cas de négativité. S'agissant d'un véritable problème de santé publique, car la résistance bactérienne aux antibiotiques pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde d'ici à 2050 selon l'OMS, il serait pertinent de réaliser d'avantage de formation auprès des professionnels de santé. Ce bon usage des antibiotiques permettrait également de diminuer les dépenses de santé.

Concernant la déclaration à la pharmacovigilance, elle est assez peu répandue ce qui peut s'expliquer par l'absence de réelles constatations de réactions suspectes d'allergie à l'amoxicilline par le médecin au cabinet. La réaction étant souvent rapportée à posteriori par le patient lui-même. On remarque néanmoins que l'intérêt d'une déclaration à la pharmacovigilance serait mieux compris par les jeunes médecins, probablement car la formation dans le cursus médical s'améliore.

## Bibliographie

- [1] Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux  $\beta$ lactamines : mythe et réalités. *Médecine et Maladies Infectieuses*. Paris : Elsevier-Masson, 2009 ; 39 (5) : 278-87.
- [2] Branellec A, Thomas M, Fain A, Kettaneh O, Stirnemann J, Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *La Revue de Médecine Interne*. 2008 ; 29 (4) : 271-76.
- [3] Demoly P. Les allergies médicamenteuses. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2007 ; 10 (1) : 34-43.
- [4] Caubet JC, Eigenmann PA. Allergies aux bêtalactamines chez l'enfant. *Rev Med Suisse*. 2008 ; 4 (154) : 1014-17.
- [5] Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 186 (ex item 182) : Hypersensibilités et Allergies Respiratoires : aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. In : *Pneumologie*, 7ème édition. S-EDITIONS, 2021. p. 2-14.
- [6] Bourrillon A, Benoist G, Delacourt C., et al. Collège national des pédiatres universitaires. Chapitre 33 : Hypersensibilités et allergies chez l'enfant. In : *Pédiatrie*, 6ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2014. p. 465-484.
- [7] Abi Khalil M, Damak H, Décosterd D. Anaphylaxie et état de choc anaphylactique. *Rev Med Suisse*. 2014 ; 10 (438) : 1511-15.
- [8] Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2004 ; 44 (5) : 450-55.
- [9] Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai S. Chapitre 11 : Hypersensibilités : Affections causées par des réactions immunitaires. In : *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*, 6ème édition. Elsevier-Masson, 2020. p. 195-209.

- [10] Collège des Enseignants d'Immunologie. Chapitre 1 : Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement. In : Immunopathologie, 2ème édition. Elsevier-Masson, 2018. p. 3-30.
- [11] Comte D, Petitpierre S, Bart PA, Spertini F. Allergie aux  $\beta$ -lactamines. *Rev Med Suisse*. 2012 ; 8 (337) : 836-42.
- [12] INSERM. Allergie à la pénicilline, une affaire de gènes. [en ligne] <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/allergie-penicilline-affaire-genes>
- [13] Gachelin G. Fleming : découverte de la pénicilline. *Encyclopædia Universalis*. [en ligne] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/fleming-decouverte-de-la-penicilline>
- [14] Drechou G. Une molécule, une histoire : la pénicilline. Du «miracle» à la pénurie, retour sur l'épopée de la pénicilline. *Invivomagazine*. 2019 ; (13).
- [15] Julien P. Pour le cinquantième de la pénicilline : la thèse de Duchesne rééditée : Jean Théodoridès (ed), La thèse prophétique d'Ernest Duchesne (1897) sur l'antagonisme entre les moisissures et les microbes. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 1992 ; 80 (293) : p. 234.
- [16] CMIT. Chapitre 5.3 :  $\beta$ -lactamines. In : E.PILLY, 27ème édition : ALINEA Plus Ed, 2020 : p. 37-45.
- [17] Perrot S, et al. Collège national de thérapeutique. Chapitre 32 : Principales classes d'antibiotiques, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires. Prescription et surveillance. In : Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses. Paris : Med-Line Ed, 2014 : p. 321-323.
- [18] HAUTE AUTORITE DE SANTE : Commission de la transparence concernant l'amoxicilline. [en ligne] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14820\\_CLAMOXYL\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT14820.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14820_CLAMOXYL_PIS_RI_Avis1_CT14820.pdf)

- [19] Maniu CM, Buss G, Feldmeyer L, Spertini F, Ribl C. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée. *Rev Med Suisse*. 2013 ; 9 (382) : 803-11.
- [20] Lok C, Vabres P, et al. Collège des enseignants en dermatologie de France. Chapitre 13 : Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. *Dermatologie*, 6ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2014. p. 199-212.
- [21] Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. *EMC – Médecine*. 2004 ; 1 (1) : 59-69.
- [22] Ponvert C. Physiopathologie et grands principes diagnostiques et thérapeutiques des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2000 ; 40 (8) : 793-803.
- [23] Lok C, Vabres P, et al. Collège des enseignants en dermatologie de France. Chapitre 22 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Dermatologie*, 6ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2014. p. 341-51.
- [24] Ponvert C, Bourrier T. Les réactions "allergiques" aux médicaments anti-infectieux chez l'enfant (revue générale). *Revue Française d'Allergologie*. 2018 ; 58 (2) : 92-100.
- [25] Salvidant M, et al. Anaphylaxie sévère à l'amoxicilline avec tests cutanés et biologiques négatifs. Comment l'expliquer ? *Revue Française d'Allergologie*. 2015 ; 55 (4) : 297-300.
- [26] Bousquet PJ, Rance F, Deschildre A, De Blay F, Lefrant JY, 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) : 323-32.
- [27] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux bêta-lactamines. *Archives de Pédiatrie*. 2003 ; 10 (7) : 658-65.
- [28] Rouveix B. Diagnostic biologique des allergies aux pénicillines chez l'enfant. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1989 ; 19 (10 bis) : 524-28.

[29] ARS de Normandie : Site C@rtoSanté concernant la démographie médicale.

[en ligne] <https://cartosante.atlasante.fr>

[30] Iten A, Plojoux J, Tamarcaz P. Allergies aux pénicillines et aux céphalosporines : faut-il craindre les réactions croisées ? *Rev Med Suisse*. 2007 ; 3 (129) : 2339-44.

[31] Vandenberghe-Dürr S, Jandus P, Serratrice J, Harr T. Proposition de prise en charge de l'«allergie à la pénicilline» en médecine interne et de premier recours. *Rev Med Suisse*. 2020 ; 16 (678) : 138-42.

[32] OMS. Résistance aux antibiotiques. 2020.

[en ligne] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

[33] Site Antibioclic : Antibiothérapie rationnelle en soins primaires.

[en ligne] <https://antibioclic.com>

[34] INSERM. Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance du 25 septembre 2019. [en ligne] [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2020-01/Inserm\\_PPRAntibioresistance.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2020-01/Inserm_PPRAntibioresistance.pdf)

[35] AMANS Jean-Marc. Evaluation du surcoût des allergies à la Pénicilline en médecine générale. [en ligne]

Thèse d'exercice : Médecine : Nancy 1 ; 2001NAN11137.

[http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\\_T\\_2001\\_AMANS\\_JEAN\\_MARC.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2001_AMANS_JEAN_MARC.pdf)

[36] CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS. Trouver un médecin.

[en ligne] <https://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire>

[37] Nakara K, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. La formation en allergologie en France en 2020. *Revue Française d'Allergologie*. 2020 ; 60 (5) : 412-16.

[38] Luyasu S, Beaudouin E, Kanny G. Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse.

*EMC – Traité de Médecine Akos*. 2020 ; 0 (0) : 1-5.

[39] AUTEGARDEN Élodie. Le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale : validation d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de référence. [en ligne]

Thèse d'exercice : Médecine : Paris 5.

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01016546/document>

[40] Mongkhon Sompornrattanaphan et al. Fatal Anaphylaxis from a Second Amoxicillin/Clavulanic Acid Provocation after a Prior Negative Provocation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology : In Practice*. 2020 ; 8 (2) : 752-54.

[41] Micu E, Vervloet D, Birnbaum J. Choc anaphylactique à l'Augmentin® chez une patiente présentant des tests cutanés et un test de provocation négatifs à l'amoxicilline. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2006 ; 46 (1) : 9-13.

[42] Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté.

Pharmacovigilance : Historique.

[en ligne] <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/historique/>

[43] Ministère des Solidarités et de la Santé. La déclaration des effets indésirables.

[en ligne] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>

[44] Pascal Demoly et al. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses.

*Médecine/sciences*. 2003 ; 19 (3) : 327-36.

[45] Mariana Castells, David A. Khan, et Elizabeth J. Phillips. Penicillin Allergy. *New England Journal of Medicine*. 2019 ; 381 (24) : 2338-51.

# Annexes

## Annexe 1 : Questionnaire médecin :

1. Les signes cliniques qui vous amènent à notifier une allergie à l'amoxicilline dans le dossier médical d'un patient sont le plus souvent (plusieurs réponses possibles) :
  - Une réaction inconnue dans l'enfance rapportée par le patient lui même
  - Une réaction cutanée aspécifique rapportée par le patient
  - Une urticaire isolée constatée au cabinet
  - Une réaction anaphylactique vraie constatée médicalement (par vous ou un confrère/une consoeur)
  
2. Le patient a un antécédent d'allergie à l'amoxicilline notifié dans le dossier avant votre première consultation (plusieurs réponses possibles) :
  - Vous ne refaites pas l'interrogatoire concernant la réaction et les éventuelles investigations réalisées
  - Vous interrogez le patient sur les signes cliniques et le délai de la réaction par rapport à la prise à l'époque
  - Vous interrogez le patient sur d'éventuels tests allergologiques réalisés antérieurement
  - Vous adressez le patient chez un allergologue afin de réaliser des tests diagnostiques si la réaction vous semble bénigne
  
3. Devant une notion d'allergie à l'amoxicilline rapportée par le patient (plusieurs réponses possibles) :
  - Vous notifiez l'allergie dans le dossier et ne prescrivez jamais d'amoxicilline
  - Vous notifiez l'allergie dans le dossier et ne prescrivez jamais de Bêta-lactamine en général devant le risque d'allergie croisée
  - Vous adressez le patient à un allergologue pour réalisation de tests diagnostiques
  - Vous prescrivez des examens complémentaires biologiques (IgE spécifiques, etc.)
  - Vous ne notifiez pas dans le dossier et n'adressez pas à un allergologue si la réaction rapportée vous semble bénigne
  
4. Pour un avis spécialisé, vous adressez votre patient à un allergologue (plusieurs réponses possibles) :
  - Par l'intermédiaire d'un courrier que vous remettez au patient qui prendra lui-même son rendez-vous
  - Vous conseillez oralement au patient de prendre rendez-vous
  - Par l'intermédiaire d'un mail à un confrère ou au service dédié
  - Par téléphone à un confrère ou au service dédié
  - Vous n'adressez jamais à un allergologue
  
5. Vous n'adressez jamais ou très peu vos patients à un allergologue en cas de suspicion d'allergie à l'amoxicilline (plusieurs réponses possibles) :
  - Par manque de temps, la consultation n'étant souvent pas en rapport
  - Au vu des délais de consultation allergologique trop long
  - Par manque d'interlocuteur, vous ne savez pas à qui adresser le patient
  - Par manque de confiance en le résultat, vous préférez d'emblée ne jamais en prescrire

- Non concerné, vous adressez régulièrement vos patients à un allergologue dans cette situation
6. Après un bilan allergologique pour suspicion d'allergie à l'amoxicilline (plusieurs réponses possibles) :
- Si le bilan est négatif, vous prescrivez par la suite de l'amoxicilline en première intention si nécessaire
  - Même en cas de bilan négatif, vous ne prescrivez plus d'amoxicilline
  - Même en cas de bilan négatif, vous ne prescrivez plus de Bêta-lactamine en général devant le risque d'allergie croisée
7. Afin de faciliter le parcours de soins, vous pensez que (plusieurs réponses possibles) :
- Connaître un confrère allergologue vous sensibiliserait à la réalisation d'un bilan avec tests diagnostiques
  - Avoir un lien par mail direct avec un interlocuteur du service dédié vous sensibiliserait à la réalisation d'un bilan avec tests diagnostiques
  - Avoir un courrier type à remettre au patient faciliterait les démarches
8. Après une réaction chez un patient à qui vous avez prescrit de l'amoxicilline (plusieurs réponses possibles) :
- Vous pensez qu'une déclaration à la pharmacovigilance est inutile quelle que soit la gravité
  - Vous pensez que seules les réactions graves doivent être déclarées
  - Vous pensez que toutes les réactions mêmes bénignes doivent être déclarées
  - Vous avez vous même déjà fait une déclaration à ce sujet à la pharmacovigilance
9. Quel est votre âge :
10. Quel est votre sexe :
- Féminin
  - Masculin
11. Où se situe votre lieu d'exercice (ville et code postal) :

## Annexe 2 : Questionnaire patient :

1. Vous pensez être allergique à l'amoxicilline suite à (plusieurs réponses possibles, a cocher) :
  - Une réaction incertaine dans l'enfance rapportée par vos parents
  - Des troubles digestifs (diarrhée, nausées, etc.)
  - Une réaction cutanée suite à la prise d'amoxicilline constatée par votre médecin
  - Un bilan allergologique (tests cutanés et réintroduction hospitalière)
  - Une réaction anaphylactique grave : difficultés respiratoires, hospitalisation (oedème de Quincke)
  
2. Si vous n'avez jamais vu d'allergologue, c'est parce que (plusieurs réponses possibles) :
  - Vous n'en avez jamais entendu parler
  - Votre médecin vous y a adressé mais vous ne souhaitez pas y aller par peur de la réaction
  - Vous n'avez pas le temps d'y aller, les allergologues étant loin de votre domicile
  - Vous n'en voyez pas l'intérêt
  
3. Si vous avez eu un bilan allergologique :
  - Vous n'avez jamais eu de bilan allergologique
  - Le bilan avec tests cutanés et réintroduction était finalement négatif : vous reprenez de l'amoxicilline depuis, sans réaction
  - Le bilan avec tests cutanés et réintroduction était finalement négatif mais vous ne reprenez plus d'amoxicilline malgré tout sur les conseils de votre médecin
  - Le bilan avec tests cutanés et réintroduction était finalement négatif mais vous ne reprenez plus d'amoxicilline malgré tout par peur d'une nouvelle réaction
  - Le bilan avec tests cutanés était positif, vous n'avez donc pas fait de réintroduction et vous êtes étiqueté allergique
  - Le bilan avec tests cutanés était négatifs mais la réintroduction orale s'est mal passée : vous êtes étiqueté allergique
  
4. Que savez-vous de l'amoxicilline (plusieurs réponses possibles) :
  - C'est un antibiotique souvent prescrit en première intention dans de nombreuses infections bactériennes bénignes
  - C'est rarement un antibiotique prescrit en première intention
  - Le remplacer par un autre antibiotique en cas d'allergie n'est pas compliqué au vu des nombreuses molécules sur le marché
  - La plupart des patients qui se déclare allergique ne le sont finalement pas après réalisation de tests allergologiques
  
5. Les effets indésirables de l'amoxicilline peuvent être (plusieurs réponses possibles) :
  - Une réaction digestive (diarrhée, nausées, etc.)
  - Une réaction cutanée (urticaire, démangeaisons, etc.)
  - Une mycose (type candidose vulvaire)
  - Une perturbation du bilan biologique (anomalie du bilan hépatique par exemple)

6. Toute réaction cutanée suite à une prise d'amoxicilline est une allergie qui contre indique une nouvelle prise par la suite :

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

7. Quel est votre âge :

8. Quel est votre sexe :

- Féminin
- Masculin

9. Quelle est votre ville d'habitation :

## Annexe 3 : Exemple de questionnaire de demande de bilan allergologique au CHU de Caen (utilisé en anesthésie)

DEMANDE DE BILAN ALLERGO-ANESTHESIQUE

CHU CAEN, LE .....  
ANESTHESISTE : .....  
CHIRURGIEN : .....

PATIENT :

Nom, prénom, âge, date de naissance, adresse téléphone : .....

Antécédents : .....

....

Allergies connues : .....

Traitements

habituels : .....

Type d'intervention et date :

.....

Incident : .....

.....

.....

.....

Réaction : Grade I (réactions cutanées avec œdème, Quincke, urticaire, érythème)  
Grade II (réaction cutanée, œdème, Quincke, hémodynamique et respiratoire)  
Grade III (réaction hémodynamique et respiratoire plus importantes, choc)  
Grade IV (ACR)

Traitement de l'allergie :

Produits d'anesthésie utilisés, séquence, doses :

.....

.....

Solutés de remplissage : .....

Antibiotiques, type, dose : .....

Antalgiques : .....

Produit suspecté : .....

Prélèvement : oui    non

Résultat :

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : JOLY Aude

**TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :**

État des lieux concernant la pratique des médecins généralistes de Normandie Occidentale face aux suspicions d'allergies à l'amoxicilline, et évaluation du vécu et des connaissances des patients.

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :**

**Introduction :** L'allergie à l'amoxicilline est souvent notifiée dans le dossier médical des patients sans documentation. Cela peut contribuer à l'émergence de résistances bactériennes et à l'augmentation des dépenses de santé. L'objectif était de faire un état des lieux concernant la pratique clinique des médecins généralistes de Normandie Occidentale face à ces suspicions d'allergies et de s'intéresser aux connaissances et au vécu des patients.

**Matériel et Méthodes :** Etude descriptive réalisée par questionnaires distribués aux patients et aux médecins généralistes de Normandie Occidentale entre février et décembre 2020.

**Résultats :** 157 médecins et 156 patients ont répondu. L'allergie à l'amoxicilline était fréquemment rapportée suite à des réactions aspécifiques ou inconnues. La moitié des médecins rapportait adresser régulièrement leurs patients à un allergologue alors que 90 % des patients n'avaient jamais eu bilan allergologique principalement parce qu'ils n'en avaient jamais entendu parler. Il semblerait que les médecins exerçant dans l'Orne et les plus âgés orienteraient moins leurs patients vers un allergologue et que les médecins les plus âgés auraient moins tendance à déclarer une réaction à la pharmacovigilance. Les connaissances de l'amoxicilline par les patients étaient principalement le fait qu'elle soit souvent prescrite en première intention et l'effet indésirable le plus connu était les réactions cutanées.

**Conclusion :** Peu de bilans allergologiques étaient réalisés, potentiellement par manque d'éducation des patients. Améliorer les conditions d'orientation vers un allergologue et la formation des médecins permettrait probablement d'optimiser la prise en charge.

**MOTS-CLÉS :** allergie, amoxicilline, médecin généraliste, bilan allergologique.

**TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :**

Assessment of general practitioners practices in Occidental Normandy concerning amoxicillin allergies suspicions, and evaluation of the experience and knowledge of patients.

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :**

**Introduction :** An allergy to amoxicillin is often notified in the patient's medical records without documentation. It can contribute to the emergence of bacterial resistance and to the increase in healthcare costs. The objective was to evaluate the clinical practice of general practitioners in Occidental Normandy faced with these suspected allergies and to take an interest in the knowledge and clinical history of patients.

**Material and Methods :** Descriptive study carried out by questionnaires distributed to patients and general practitioners in Occidental Normandy between february and december 2020.

**Results :** 157 doctors and 156 patients answered. Allergy to amoxicillin was frequently reported following unspecific or unknown reactions. Half of the doctors reported regularly referring their patients to an allergologist while 90 % of patients had never had an allergological assessment mainly because they had never heard of it. It would seem that the doctors practicing in Orne and the older ones would less refer their patients to an allergologist and that the older doctors would be less likely to declare a reaction to pharmacovigilance. Patients knowledge of amoxicillin was mainly that it is often prescribed as first-line therapy and the most well-known side effect was skin reactions.

**Conclusion :** Potentially due to a lack of patient's education, only a few had performed an allergological tests. Improving the conditions for referral to an allergologist and the training of doctors would probably improve medical care.

**KEY WORDS :** allergy, amoxicillin, general practitioner, allergological assessment