



**HAL**  
open science

**Allergie à l'amoxicilline en médecine de ville :  
élaboration d'un webinaire sur la prise en charge des  
patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, auprès des  
médecins généralistes de l'arc alpin, et évaluation de son  
impact via l'analyse des pratiques et des connaissances  
avant/après webinaire**

Gauvain Guilleminot, Robert Yog

► **To cite this version:**

Gauvain Guilleminot, Robert Yog. Allergie à l'amoxicilline en médecine de ville : élaboration d'un webinaire sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, auprès des médecins généralistes de l'arc alpin, et évaluation de son impact via l'analyse des pratiques et des connaissances avant/après webinaire. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04514771

**HAL Id: dumas-04514771**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04514771v1>**

Submitted on 21 Mar 2024

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**ALLERGIE À L'AMOXICILLINE EN MÉDECINE DE VILLE :  
ÉLABORATION D'UN WEBINAIRE SUR LA PRISE EN CHARGE DES  
PATIENTS DÉCLARÉS ALLERGIQUES À L'AMOXICILLINE, AUPRÈS  
DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE L'ARC ALPIN, ET ÉVALUATION DE  
SON IMPACT VIA L'ANALYSE DES PRATIQUES ET DES  
CONNAISSANCES AVANT/APRÈS WEBINAIRE**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : MÉDECINE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
Le 19/03/2024

Par M. Gauvain GUILLEMINOT et M. Robert YOG

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Patrick IMBERT

Membres :

M. le Pr Jean-Nicolas LEDOUX

Mme le Dr Anne-Laure DESTREM (directrice de thèse)

M. le Dr Jean-Pierre JACQUIER

Mme le Dr Éléonore ALTER-FEROTIN

Mme le Dr Fanny BAUDINO

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOLUAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché



## **REMERCIEMENTS**

### **A. REMERCIEMENTS COMMUNS**

Au **Professeur Patrick Imbert**, merci de nous faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour vos conseils bienveillants et votre disponibilité.

Au **Professeur Jean-Nicolas Ledoux**, merci d'avoir accepté de prendre part à notre jury de thèse, nous en sommes honorés.

Aux **Docteurs Baudino et Lesprit, ainsi qu'à toute l'équipe du CRATB Aura**, merci d'avoir cru en ce projet dès ses premiers balbutiements. Merci pour l'accompagnement tout au long de cette année et pour votre temps consacré au fil de ces réunions zoom.

Au **Docteur Alter-Ferotin et à toute l'équipe de l'assurance maladie**, merci pour la confiance, que vous nous avez donnée sans hésitation, pour ce nouveau format de travail. Merci pour le support logistique qui nous a permis de mener ce projet à son terme.

Aux **Docteurs Pralong, Bocquet et Huynh**, un grand merci pour vos expertises apportées durant ce Webinaire et qui ont grandement contribué à son succès. Merci également pour tout le temps que vous nous avez accordé en dehors de toute obligation professionnelle, cela nous a vraiment touché.

À **Jean-Pierre**, directeur officieux de cette thèse, rien ne t'obligeait à embarquer dans cette « galère », mais tu l'as fait avec plaisir et une abnégation de tous les instants. À Chambéry ou à l'autre bout de la planète, tu as toujours été présent et disponible pour nous éclairer avec tes conseils. Merci pour tes nombreux contacts et ta relecture avisée (« les virgules » !!!).

À **Anne-Laure**, cette histoire a commencé il y a bientôt 2 ans, au détour d'une contre visite, nous pensions hémocultures et toi dé-labélisation. Merci d'avoir cru en nous et d'avoir eu l'ambition de porter ce projet à une échelle plus importante. Tu as su nous remobiliser dans nos moments de doutes, merci pour tout. Une bise à Emie pour qui l'amoxicilline ne doit plus avoir de secret maintenant.

## **B. REMERCIEMENTS DE GAUVAIN**

### **À ma famille :**

À Claire que j'aime sincèrement. Merci pour tous ces mots et moments partagés avec toi, je les chéris au quotidien. Merci pour ton soutien indéfectible au cours de ces années.

À ma tendre mère, à qui je dédie ce travail. Merci pour ton amour inconditionnel et ton éternel soutien. Ta force infaillible et ton immense générosité sont sources d'inspiration quotidienne pour moi.

À mon père, à qui je dédie également ce travail. Savoir que je me suis assis dans le même amphithéâtre que toi, est une réelle fierté. Merci pour ta douceur, ta clairvoyance et ton altruisme. Je vous aime infiniment, mes deux parents.

À mon frère, que j'aime pleinement. Je profite de ce travail, pour exprimer à quel point je suis fier de toi. Merci pour ta gentillesse et ta bonté. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Miwa.

À mon grand-père que j'aime infiniment, tu as fait de mon enfance, avec mamie, des souvenirs impérissables. J'ai également une tendre pensée pour Papi Jean et mamie Thérèse.

À mon oncle Tiouti et mes cousins Claire et Charles, merci pour votre soutien et votre bienveillance.

À marraine. Merci pour ta douceur contagieuse. Tu as toujours veillé sur notre famille. J'ai une pensée chaleureuse pour toute la famille Derr.

À Stéphane et Delphine. Merci pour votre soutien et de m'avoir accueilli dans la bienveillance qui caractérise votre famille. Merci également à Emilios et Toto, Helo, Mano et Jean, Michèle et Robert, Cathy et Benoit, Christelle et Stéphane, et Carole.

À Isabelle et Jean-Luc, ainsi qu'à Alexandra. Merci pour votre amabilité envers nous, je vous souhaite le meilleur.

### **À mes amis :**

À mon fuss+ que j'aime comme un frère. Je suis fier de toi et de t'avoir comme confrère.

À mon binôme de paillasse altmixsme, tu as toujours été un modèle pour notre groupe. Merci pour les précieux moments passés ensemble.

À mon PE, je ne te remercierai jamais assez d'avoir été présent pour moi, dès la sixième. Merci à vous trois, pour votre amitié sincère.

À mes amis d'externat :

Tom, merci pour avoir enrichi ma vie, je te suis infiniment reconnaissant.

Mastran, merci pour tous ces merveilleux moments passés avec toi.

Nico, merci pour ces rires qui ont toujours été salvateurs. Un regard suffit.

Quentin, merci pour ces belles aventures, je suis heureux de t'avoir dans ma vie.

À André et Cricri, merci pour votre gentillesse, j'aimerais vous retrouver plus régulièrement.

À Léa et Mathis. Merci pour tous ces merveilleux moments passés en votre délicieuse compagnie. Vous êtes une évidence à mes yeux. J'ai hâte de découvrir ce que l'avenir réserve à ce splendide quatuor.

À Anna, Josué, Orane, Thomas. Merci de m'avoir pris sous votre aile à mon arrivée en Haute-Savoie. Vous m'avez considéré comme votre petit frère, et je vous en suis reconnaissant.

À Thib, merci pour ta folie contagieuse, ta bonhomie et tes louanges inaltérables. Tu incarnes la gentillesse et le talent. À nos futures aventures.

### **À mes confrères et consœurs :**

Aux Dr Jean-Claude Bader et Dr Pierre Minier. Avoir eu la chance de grandir professionnellement à vos côtés, me guide au quotidien dans ma profession. Je suis très reconnaissant d'avoir appris auprès de maitres de stages brillants.

Au Dr Arnaud Cibrario. Merci pour cette relation de fraternité que nous avons tissée. Je suis admiratif de ta polyvalence, ton calme et ta gentillesse.

À l'équipe de Morillon, merci de m'avoir épaulé dans la dernière ligne droite de cette thèse qui coïncidait avec la haute saison. Merci Ondine de m'avoir permis de réaliser ma première saison de traumatologie, en toute sécurité et sérénité.

J'ai une pensée gratifiante envers les services des urgences et de pédiatrie du CH d'Annecy, ainsi que celui des urgences traumatologiques du CHU de Grenoble.

À Robert, merci pour ces trois formidables semestres passés avec toi. Ce travail conséquent de thèse me rend fier de l'avoir réalisé à tes côtés. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

### C. REMERCIEMENTS DE ROBERT

A **ma grand-mère Michèle**, toi qui m'auras vu grandir chaque été et qui veille sur nous désormais.

A **mes parents**, merci pour la confiance et le soutien que vous m'avez toujours donné tout au long de ces études. **Félicia, Maïté et Manou**, que de chemin parcouru depuis Edéa... Merci pour nos moments de folie et merci d'avoir supporté votre frère tout ce temps, le débat sur le préféré reste à trancher ! A **Alex**, merci pour l'accueil par tout temps à Aix, il va falloir lutter encore un peu pour finir de vendre la Savoie.

A **Papy Denis et toute la famille Roy**, pour les lectures avisées et tous ces beaux moments en famille à Morteau.

A **Pascal et Claire**, et à **tous les Vanloufs**, merci de m'avoir accueilli parmi vous et fait découvrir ces fameuses variantes... à pied, en ski ou à vélo.

**Maud, Christopher et Meije** petits rayons de soleils inattendus.

Aux copains du lycée et bien avant **Sylvain, Adonis, Clémence, Gaïa, Laurent, Luc, Marlène, Tom, Céline, Clara, Sam, Maxime et Corentin**, nos retrouvailles à Savianges et ailleurs auront été salvatrices dans ces longues études. Sylvain, finalement tu auras choisi le retour en Franche-Comté, merci pour ces moments passés à Albertville et à Annecy. Je garde précieusement le fauteuil pour toi Clémence.

Aux amis de la fac, **Yannis, Ibrahim, Thomas, Guillaume, Sylvain** en souvenir de ces révisions tardives et des « BK » post conférence. Me voilà dernier thésard du groupe, vous n'avez plus d'excuses désormais pour ne pas venir profiter des montagnes Grenobloises.

Aux Bisontins de la deuxième heure, **Marion, Victor, Maëlys, Romane, Robin, Capucine, Louise, Mélitine, Hortense et tous les autres**, merci de m'avoir accueilli dans cette belle bande d'amis et les moments passés ensemble.

**Aux médecins** qui m'ont tant appris pendant cet internat. A **mes co-internes** d'Annecy, de Chambéry et de Grenoble pour avoir rendu ces semestres pleins de bons moments et de rires.

A **Gauvain**, confrère d'internat, merci pour ces moments passés pendant ces différents semestres ensemble. Ce fut un bel accomplissement que d'arriver au bout de cette thèse, finalement on l'aura eu cette date ! Belle suite à toi et à **Claire**.

Aux chatis doodie...

Enfin **Albane**, tu sais déjà tout... merci pour ton soutien de chaque jour, pour ces instants hors du temps et les nombreuses aventures à venir. Plus qu'hier moins que demain nos palpitants seront métronomes.

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>7</b>
<b>A. Remerciements communs</b> .....	<b>7</b>
<b>B. Remerciements de Gauvain</b> .....	<b>8</b>
<b>C. Remerciements de Robert</b> .....	<b>10</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>12</b>
<b>ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES</b> .....	<b>15</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>17</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>19</b>
<b>GÉNÉRALITÉS</b> .....	<b>21</b>
<b>A. L'amoxicilline</b> .....	<b>21</b>
1. Histoire des $\beta$ -lactamines .....	<b>21</b>
2. Composition chimique.....	<b>21</b>
3. Mécanisme d'action .....	<b>22</b>
4. Indications .....	<b>22</b>
5. Épidémiologie.....	<b>23</b>
<b>B. L'ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE</b> .....	<b>24</b>
1. Définitions .....	<b>24</b>
2. Mécanismes.....	<b>26</b>
a) La classification de Johansson et Coll.....	<b>26</b>
b) La classification de Gell et Coombs .....	<b>27</b>
3. Manifestations cliniques.....	<b>28</b>
a) L'hypersensibilité immédiate .....	<b>28</b>
b) L'hypersensibilité retardée .....	<b>29</b>
4. Allergies croisées.....	<b>30</b>
<b>C. L'ACQUISITION DE L'ÉTIQUETTE ALLERGIQUE</b> .....	<b>31</b>
<b>D. LES CONSÉQUENCES DE L'ÉTIQUETTE ALLERGIQUE</b> .....	<b>32</b>
<b>E. STRATÉGIE ET PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>34</b>
1. L'interrogatoire.....	<b>34</b>
2. Les tests cutanés .....	<b>34</b>
a) L'hypersensibilité immédiate .....	<b>34</b>
b) L'hypersensibilité retardée .....	<b>35</b>
3. Les tests biologiques.....	<b>36</b>
4. Perspectives d'évolution .....	<b>37</b>

<b>F. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>39</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>40</b>
1. Type d'étude.....	40
2. Population.....	40
3. Objectifs.....	40
4. Les critères de jugement.....	40
5. Élaboration du webinaire et des questionnaires.....	41
a) Le webinaire.....	41
b) Les questionnaires.....	42
6. Le recueil de données.....	43
7. Éthique.....	44
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>45</b>
<b>A. DÉROULÉ DU WEBINAIRE.....</b>	<b>45</b>
<b>B. LES QUESTIONNAIRES.....</b>	<b>46</b>
1. Données sociodémographiques.....	46
a) La population étudiée.....	46
b) L'enquête de satisfaction.....	46
2. Analyse pré-webinaire.....	47
a) Sur le plan des pratiques.....	47
b) Sur le plan des connaissances.....	48
3. Analyse comparative pré/post webinaire.....	49
a) Évaluation des pratiques.....	49
b) Évaluation des connaissances.....	50
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
<b>A. État des lieux.....</b>	<b>51</b>
<b>B. Évolution des pratiques et connaissances.....</b>	<b>52</b>
1. Les pratiques.....	52
2. Les connaissances.....	53
<b>C. Forces et limites de l'Étude.....</b>	<b>54</b>
1. Forces de l'étude.....	54
2. Limites de l'étude.....	56
<b>D. Perspectives.....</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>64</b>
<b>A. ANNEXE N°1 : SCHÉMAS.....</b>	<b>64</b>

<b>B.</b>	<b>ANNEXE n°2 : QUESTIONNAIRE PRÉ--WEBINAIRE.....</b>	<b>71</b>
<b>C.</b>	<b>ANNEXE n°3 : QUESTIONNAIRE POST-WEBINAIRE.....</b>	<b>74</b>
<b>D.</b>	<b>ANNEXE n°4 : WEBINAIRE CRATB AUVERGNE RHÔNE ALPES.....</b>	<b>78</b>
<b>E.</b>	<b>ANNEXE n°5 : ENQUÊTE DE SATISFACTION MENÉE PAR L'ASSURANCE MALADIE .....</b>	<b>79</b>
	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>80</b>



## **ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES**

AINS : Anti-Inflammatoires Non stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CHANGE : Centre Hospitalier ANnecy GEnevois

CHMS : Centre Hospitalier Métropole Savoie

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRATB Aura : Centre Régional en AntiBiothérapie Auvergne Rhône Alpes

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

DRSM : Direction Régionale du Service Médicale

DPO : Délégué à la Protection des Données

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EBV: Epstein-Barr Virus

ENDA: European Network of Drug Allergy

FMC : Formation Médicale Continue

IDR : IntraDermoRéaction

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PEN-FAST: Penicillin Allergy Decision Rule

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

WAO: World Allergy Organization

**ALLERGIE À L'AMOXICILLINE EN MÉDECINE DE VILLE :**  
**ÉLABORATION D'UN WEBINAIRE SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS**  
**DÉCLARÉS ALLERGIQUES À L'AMOXICILLINE, AUPRÈS DES MÉDECINS**  
**GÉNÉRALISTES DE L'ARC ALPIN, ET ÉVALUATION DE SON IMPACT VIA**  
**L'ANALYSE DES PRATIQUES ET DES CONNAISSANCES AVANT/APRÈS**  
**WEBINAIRE**

GUILLEMINOT Gauvain et YOG Robert

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt pouvant compromettre l'intégrité des résultats de cette étude.

**Mots clés :** Amoxicilline ; Délabellisation ; Pen-FAST ; Allergie à l'amoxicilline, Médecin Généraliste ; Webinaire ;  $\beta$ -lactamine ; Pénicilline.

**Keywords:** Amoxicillin; Amoxicillin allergy; Delabeling; Pen-Fast; General physician; Webinar; Allergy;  $\beta$ -lactam; Penicillin.

## **RÉSUMÉ**

**Introduction** : Dix pour cent de la population se déclare allergique à l'amoxicilline, antibiotique de premier recours, malgré une minorité d'allergies avérées. L'utilisation de molécules alternatives est à l'origine de conséquences individuelles et collectives majeures. Dans l'optique d'une sensibilisation à la problématique de la juste labellisation des patients allergiques à l'amoxicilline, un webinaire sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine de ville, a été proposé aux médecins généralistes de l'arc alpin.

**Matériel et Méthodes** : L'étude observationnelle et descriptive a été menée auprès des médecins participants au webinaire, volontaires pour répondre aux enquêtes pré et post webinaire. Le critère de jugement principal était l'analyse de l'impact à court terme sur les pratiques et les critères de jugement secondaires étaient l'analyse de l'impact sur les connaissances. Le webinaire, composé de 3 dossiers cliniques interactifs, a été élaboré et animé par 2 internes de médecine générale en partenariat avec 4 allergologues, 2 infectiologues, le CRATB Auvergne Rhône Alpes et l'Assurance Maladie. La participation à l'enquête pré-webinaire se faisait lors de l'inscription et à l'enquête post-webinaire, 1 mois après le webinaire.

**Résultats** : 136 médecins généralistes, d'âge moyen de 35 ans, ont participé au webinaire dont 102 ont participé à l'enquête pré-webinaire et 52 à l'enquête post-webinaire. 87,3% d'entre eux déclarent des difficultés dans la prise en charge des patients étiquetés allergiques à l'amoxicilline. La maîtrise insuffisante du sujet est initialement déclarée comme l'un des deux freins principaux à la prise en charge. Suite au webinaire, la difficulté du recours à l'allergologue et la réticence des patients restent les deux freins principaux. Nous avons constaté une amélioration du recours à l'allergologue (+23,9%) et de l'interrogatoire du patient allergique, réalisé dans 98.1% des cas. Les participants ont découvert le score de Pen-FAST, outil d'aide à la délabellisation pour 93.3% d'entre eux. On notait également une amélioration du taux de bonnes réponses sur les sujets suivants : hypersensibilité immédiate (+28,9%), hypersensibilité retardée (+27,3%), allergies croisées (+33,9%). Le format du webinaire a été satisfaisant pour 92% des participants.

**Conclusion :** Ce travail collaboratif et multidisciplinaire a permis une amélioration des pratiques et connaissances chez les médecins généralistes participants. Malgré la forte adhésion des praticiens à la problématique de la délabellisation des allergies à l'amoxicilline, il existe encore de nombreuses difficultés de terrain et parmi elles, la difficulté d'accès à la consultation d'allergologie ou encore la réticence des patients à investiguer cet antécédent. La publication de recommandations standardisées pourrait être une aide à la prise en charge de ces patients.

## **ABSTRACT**

Amoxicillin allergy in general practice: development of a webinar on the management of patients declared allergic to amoxicillin, for general physicians in the alpine arc, and evaluation of its impact via analysis of practices and knowledge before/after webinar.

**Situation:** Ten percent of the population declare themselves allergic to amoxicillin, a first-line antibiotic, despite a minority of proven allergies. The use of alternative molecules has major individual and collective consequences. With a view to raising awareness of the issue of correctly labeling patients allergic to amoxicillin, a webinar on the management of patients declared allergic to amoxicillin in primary care was offered to general practitioners in the Alpine arc.

**Material and Methods:** The observational and descriptive study was carried out among doctors participating in the webinar, who volunteered to complete pre- and postwebinar surveys. The primary endpoint was the analysis of the short-term impact on practices, and the secondary endpoints were the analysis of the impact on knowledge. The webinar, consisting of 3 interactive clinical files, was developed and hosted by 2 general medicine interns in partnership with 4 allergists, 2 infectious disease specialists, the CRATB Auvergne Rhône Alpes and Health Insurance. Participation in the pre-webinar survey was done at the time of registration, and the post-webinar survey 1 month after the webinar.

**Results:** 136 general practitioners, with an average age of 35 years, participated in the webinar, 102 of whom took part in the pre-webinar survey and 52 in the post-webinar survey. 87.3% reported difficulties in managing patients labelled as allergic to amoxicillin. Insufficient knowledge of the subject was initially reported as one of the two main obstacles to management. Following the webinar, the difficulty of consulting an allergist and the reluctance of patients remain the two main obstacles. We noted an improvement in the use of allergists (+23.9%) and in the questioning of allergic patients, which was carried out in 98.1% of cases. Participants discovered the Pen-FAST score, a tool to help with de-labeling, for 93.3% of them. There was also an improvement in the rate of correct answers on the following subjects: immediate hypersensitivity (+28.9%), delayed hypersensitivity (+27.3%), cross-allergy (+33.9%). The webinar format was satisfactory for 92% of participants.

**Conclusion:** This collaborative, multidisciplinary work led to an improvement in practices and knowledge among participating general practitioners. Despite the high level of support among practitioners for the de-labeling of amoxicillin allergies, there are still many difficulties in the practical field, including difficulty of access to allergology consultations, or even patients' reluctance to investigate this antecedent condition. The publication of standardized recommendations could help in the management of these patients.

# **GÉNÉRALITÉS**

## **A. L'AMOXICILLINE**

### **1. Histoire des $\beta$ -lactamines**

La pénicilline est un antibiotique naturel produit par certaines espèces de champignons du genre *Penicillium*. Son histoire remonte à 1874, lorsque le médecin français Ernest Duchesne a découvert que certaines moisissures pouvaient tuer les bactéries.

En 1928, le médecin écossais Alexander Fleming a fait une découverte fortuite : il a observé que des colonies de staphylocoques avaient été détruites par une moisissure de *Penicillium notatum*.

Quelques années plus tard, les chercheurs Howard Florey et Ernst Chain ont réussi à purifier la pénicilline et à la produire sous la forme d'un médicament. Leurs travaux ont été récompensés par le prix Nobel de médecine en 1945 (1).

Depuis, de nombreuses autres substances actives ont été découvertes, conduisant à une grande famille de pénicillines. Certaines sont produites par des champignons *Penicillium*, d'autres sont synthétisées industriellement.

### **2. Composition chimique**

L'amoxicilline est la principale représentante du groupe des pénicillines. Les pénicillines appartiennent à la grande famille d'antibiotiques des  $\beta$ -lactamines. Toutes les  $\beta$ -lactamines sont composées d'un noyau commun, le cycle  $\beta$ -lactame, auquel est accolé un cycle particulier qui détermine le groupe (Figure N°1). Par exemple, les pénicillines ont un cycle thiazolidine accolé au noyau  $\beta$ -lactame, tandis que les céphalosporines ont un cycle dihydrothiazine accolé au noyau  $\beta$ -lactame (2). Les carbapénèmes et les monobactames sont d'autres groupes de  $\beta$ -lactamines.

En plus du cycle spécifique accolé au cycle  $\beta$ -lactame, chaque molécule possède une ou plusieurs chaînes latérales, qui façonnent des caractéristiques propres.

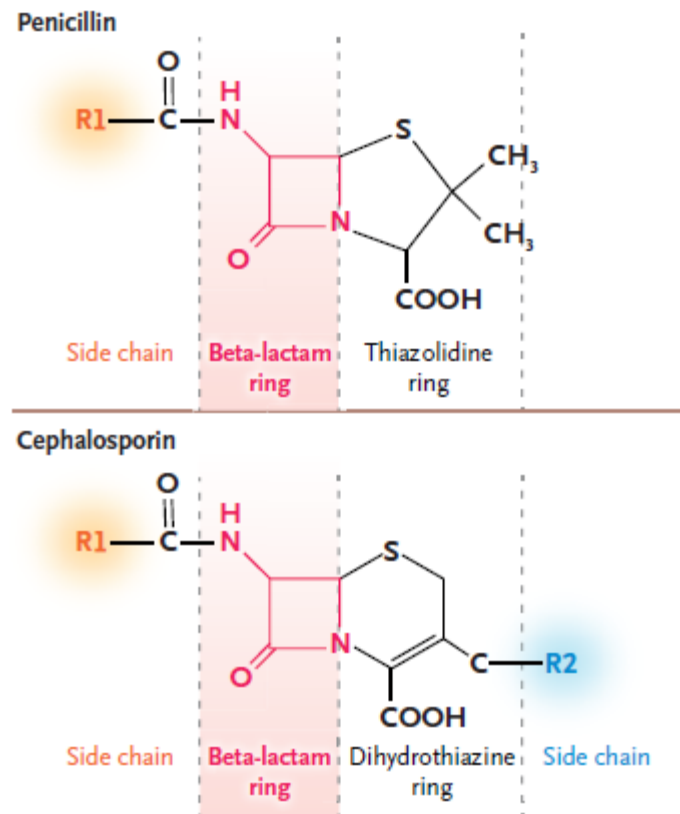


Figure N°1 : Castells M, Penicillin Allergy. *New England Journal of Medicine*. Déc 2019.(3)

### 3. Mécanisme d'action

Les pénicillines sont dites « bactéricides » car elles visent à détruire les bactéries. Elles agissent en inhibant la synthèse d'un élément essentiel de la paroi bactérienne, qu'on appelle « peptidoglycane » (4). L'efficacité des pénicillines est corrélée au temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie ; c'est pourquoi elles sont également dites « temps-dépendantes ».

### 4. Indications

L'utilisation de l'amoxicilline en pratique courante s'explique par son vaste panel d'action. En effet, l'amoxicilline peut agir sur des bactéries gram positives (5) comme le *Streptococcus pneumoniae* ou *pyogenes*, le *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis*, l'*enterococcus faecalis*, la *Listeria monocytogenes* ou encore la *Corynebacterium diphtheriae*. Parmi les bactéries gram négatives, on peut citer l'*Haemophilus influenzae*, l'*Escherichia coli*, la *Shigella spp*, la *Salmonella enterica*, le *Proteus mirabilis*, le *Neisseria gonorrhoeae* ou *meningitidis*, la *Borrelia burgdorferi*, le *Treponema*. Le



spectre étroit de l'amoxicilline ainsi que son faible coût (5), en font une molécule de choix.

En pratique, l'amoxicilline, dans son administration orale, est utilisée en première intention chez l'adulte comme chez l'enfant, dans les pneumonies aiguës sans signe de gravité (6), ainsi que dans la plupart des infections stomatologiques et ORL (otite, sinusite, angine prouvée à streptocoque A  $\beta$ -hémolytique) (6). Elle peut être indiquée dans certaines infections urinaires comme la cystite à risque de complication, après documentation par antibiogramme, ou encore dans l'exacerbation de la BPCO stade III de l'adulte (6). Dans l'érythème migrant qui signe la phase primaire de la maladie de Lyme, l'amoxicilline peut être prescrite chez l'enfant de moins de 8 ans, ou chez la femme enceinte (6). De manière un peu moins fréquente, l'amoxicilline peut servir dans le cadre d'une antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse chez les patients à haut risque, ou encore être le traitement de l'éradication de l'*Helicobacter pylori*, bactérie impliquée dans la pathologie ulcéreuse (6). Par ailleurs, l'administration de l'amoxicilline par voie injectable peut être indiquée spécifiquement dans le traitement de bactériémies, le traitement des endocardites infectieuses à streptocoques ou à entérocoques sensibles à l'amoxicilline ou encore le traitement des méningites à pneumocoque, à *Listéria* ou à méningocoque (6).

## 5. Épidémiologie

En France, l'amoxicilline est l'antibiotique le plus couramment prescrit chez l'enfant et l'adulte (7). La médecine de ville représente environ 80% de la prescription des antibiotiques (8). Cette prescription ambulatoire est majoritairement réalisée par les médecins généralistes. À titre d'exemple, en 2021, 72,4% des prescriptions d'antibiotiques ont été effectuées par des généralistes, 14,3% par des dentistes et 2,1% par des pédiatres (9).

Depuis 2018, la France occupe le 4ème rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques (8), derrière la Grèce, la Roumanie et la Bulgarie, malgré une baisse continue depuis 10 ans de la consommation d'antibiotiques en ville. Malheureusement, en 2021, en raison de la levée des mesures barrières imposées par la pandémie à coronavirus et de la reprise des infections hivernales, la consommation d'antibiotiques a repris, et notamment celle de l'amoxicilline (+12%) (10).

En France, on estime à environ 10% la prévalence de patients déclarés allergiques à l'amoxicilline (11). Cependant parmi ces patients, seulement 10% présentent une hypersensibilité spécifique, donc une allergie vraie (12).

À l'échelle mondiale, la prévalence des anaphylaxies sévères est estimée entre 0,015 et 0,0004% (13).

## **B. L'ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE**

### **1. Définitions**

En allergologie, les différents termes sont souvent source de confusion. Il est donc nécessaire de clarifier les principales définitions.

En premier lieu, on appelle **hypersensibilité** toute réaction systémique et/ou cutanée, inappropriée, objectivable, suite à l'exposition à un stimulus défini, habituellement tolérée par un individu sain (14).

Les **allergènes** sont des substances étrangères à l'organisme, appelées antigènes, qui sont habituellement très bien tolérées et reconnues par le système immunitaire normal. Chez la personne allergique, ces substances usuellement inoffensives peuvent provoquer des manifestations cardio-vasculaires, respiratoires, cutanées, oculaires ou gastro-intestinales (14).20/03/2024 17:02:00

L'**atopie** est une prédisposition génétique à développer des anticorps, appelés immunoglobulines E (IgE), en réponse à des allergènes. Face à un agent pathogène pour l'organisme, le système immunitaire peut réagir en produisant des molécules spécifiques de type IgE. La personne atopique présente une capacité à surproduire ces anticorps (14).

La **sensibilisation** est la phase de première exposition et de reconnaissance du système immunitaire avec un allergène spécifique. La sensibilisation est asymptomatique et n'est objectivable que par des tests spécifiques. La personne allergique a forcément été sensibilisée, mais toute sensibilisation ne donne pas lieu à une allergie (15).

L'**intoxication** ou réaction toxique, est en rapport avec un surdosage médicamenteux, qui peut être évitée ou atténuée par la réduction des doses (15).

L'**allergie** est une hypersensibilité médiée par l'immunité spécifique, dite adaptative. Elle peut impliquer deux types de mécanismes (15) : l'immunité cellulaire par la synthèse de lymphocytes T spécifiques, ou l'immunité humorale par la synthèse d'anticorps spécifiques. De par ces deux mécanismes immunitaires spécifiques, les symptômes peuvent être de plus en plus importants à chaque nouvelle exposition : c'est la mémoire immunitaire. Lorsque les symptômes résultent d'un mécanisme immunologique spécifique, on fait donc référence à une hypersensibilité allergique, mais toute hypersensibilité n'est pas allergique. On parle alors d'hypersensibilité non allergique, ou d'intolérance ou plus rarement d'idiosyncrasie. Dans l'hypersensibilité non allergique, il n'y a aucun mécanisme spécifique de mémoire immunitaire et elle ne nécessite pas de sensibilisation (15).

Une **hypersensibilité immédiate** est une hypersensibilité survenant quelques minutes à une heure maximum, après une exposition à une substance. Elle peut être allergique ou non allergique (15).

L'**anaphylaxie** est une réaction allergique systémique grave, pouvant être létale, survenant dans les quelques minutes, au plus tard dans l'heure, suivant l'exposition à un allergène. Les principales causes sont les aliments, les piqûres d'insectes (abeilles, guêpes, frelons) ou les médicaments (16).

Une **hypersensibilité retardée** est une hypersensibilité survenant de quelques heures à plusieurs semaines, après une exposition à une substance. Elle peut être allergique ou non allergique (15).

Une **toxidermie** (17) est une hypersensibilité retardée de type cutanéomuqueuse, qui recouvre un large éventail de tableaux cliniques (Annexe 1, schéma 1), dont le mécanisme peut être allergique ou non.

## 2. Mécanismes

Il existe deux grandes classifications qui permettent de caractériser les hypersensibilités en fonction de leur mécanisme.

### a) La classification de Johansson et Coll

La plus récente, également appelée **classification de Johansson et Coll**, est celle de **L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)** (18), qui a proposé en 2001 cette nomenclature permettant de distinguer les hypersensibilités allergiques et non allergiques (Annexe 1, schéma 1).

Dans l'**hypersensibilité allergique**, le mécanisme prouvé ou fortement suspecté est immunologique. Ainsi la réaction peut être IgE-dépendante, c'est à dire dépendante d'anticorps spécifiques, à savoir les Immunoglobulines de type E. Cette allergie IgE-dépendante peut survenir sur un terrain atopique ou non. Lorsque c'est le cas, le patient développe classiquement une rhinite allergique, de l'eczéma allergique ou encore de l'asthme allergique. Lorsque l'allergie n'est pas génétiquement favorisée par une atopie, elle peut faire suite à un contact avec un insecte ou un parasite, ou à une prise de médicaments. Quand l'allergie est non IgE-dépendante, elle découle d'autres immunoglobulines de type IgG ou IgM, ou d'autres cellules de l'immunité adaptative.

Dans l'**hypersensibilité non allergique**, l'immunité innée est en jeu. Elle mobilise des facteurs pro-inflammatoires tels que l'histamine, les kinines ou encore les leucotriènes, ainsi que des cellules aspécifiques, tels que les phagocytes ou encore les mastocytes. Ces cellules ne nécessitent pas de sensibilisation au préalable. Dans l'immunité innée, il n'y a pas de mémoire immunitaire : aucun lymphocyte T ou anticorps spécifique n'est développé. Tandis que les mécanismes de l'hypersensibilité non allergique ne sont pas entièrement élucidés, ils peuvent mimer une allergie, par activation des mêmes effecteurs. Dans la majorité des cas de réactions aux pénicillines, l'hypersensibilité est non allergique (90 % des accidents) et bénigne (19).

Un premier mécanisme évoqué de l'hypersensibilité non allergique est l'effet pharmacologique (15). La composition chimique du médicament est responsable de la réaction aspécifique, en activant des mastocytes libérant de l'histamine, ou encore en bloquant certaines activités enzymatiques libératrices d'autres médiateurs pro-inflammatoires. C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui induisent une

production accrue de leucotriènes, en inhibant l'activité des cyclooxygénases, ou encore celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, aboutissant à une synthèse de kinines.

Un autre mécanisme de l'hypersensibilité non allergique est l'effet adjuvant ou « toxique », qui est indissociable de la notion d'idiosyncrasie. Cette dernière peut se résumer par la susceptibilité individuelle à réagir : certaines personnes sont sensibles à tous les médicaments. Cette susceptibilité individuelle est probablement expliquée par une diminution du seuil d'activation des cellules de l'immunité innée. Elle peut être amplifiée par de nombreux cofacteurs tels qu'une infection associée, de la fièvre, un stress psychologique, un effort intense, ou une prise concomitante d'aliments histamino-libérateurs (15). L'exemple le plus classique est le rash cutané lors d'un traitement par amoxicilline, dans une infection à cytomégalovirus.

#### b) La classification de Gell et Coombs

La deuxième classification qui est encore la référence aujourd'hui des maladies allergiques, est celle de **Gell et Coombs**, établie en 1963 (Annexe 1, schéma 2) (15). Elle définit quatre types d'hypersensibilités, selon la chronologie d'apparition et le mécanisme immunitaire impliqué. Les trois premiers types (I, II et III) mettent en jeu des anticorps, tandis que le type IV concerne les lymphocytes.

L'**hypersensibilité de type 1** est la plus fréquente dans l'allergie. Elle implique tout d'abord une phase de sensibilisation. Ensuite, après une nouvelle exposition, les immunoglobulines de type E vont rapidement activer des mastocytes et des polynucléaires basophiles, à l'origine de la libération d'amines vasoactives, les médiateurs de l'allergie. La réaction s'effectue en quelques minutes et les symptômes apparaissent au maximum dans l'heure. L'hypersensibilité de type 1 est donc une hypersensibilité immédiate. La gravité est variable et peut entraîner une anaphylaxie telle que le choc anaphylactique (20).

L'**hypersensibilité de type 2** est médiée par les immunoglobulines G, qui vont réagir avec l'allergène porté par une cellule, et activer la voie du complément pour entraîner la destruction de la cellule cible, par phagocytose. Cette hypersensibilité relativement rare est une réaction de cytotoxicité liée aux anticorps. L'exemple médicamenteux le plus classique est l'anémie ou la thrombopénie induite par les  $\beta$ -lactamines.

L'**hypersensibilité de type 3** est une réaction vasculaire causée par l'activation du complément, suite à la formation de complexes anticorps/antigènes, qu'on appelle complexes immuns. Ces complexes solubles circulants vont être à l'origine d'une inflammation vasculaire et tissulaire.

L'**hypersensibilité de type 4** est une réaction immunitaire à médiation cellulaire, impliquant principalement les lymphocytes. Dorénavant, il existe 4 sous-types, depuis les récentes découvertes sur le rôle des lymphocytes T. Ces derniers vont reconnaître un allergène et être à l'origine d'une réaction cytotoxique, 72h après l'exposition. C'est donc une hypersensibilité de type retardée. Les symptômes sont très variables. Parmi les plus graves, on peut citer les toxidermies telles que la nécrolyse épidermique toxique ou encore la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

### **3. Manifestations cliniques**

Dans le cadre d'hypersensibilité médicamenteuse, on distingue deux grands types de manifestations cliniques selon leur délai d'apparition (15,21).

#### **a) L'hypersensibilité immédiate**

Par définition, l'hypersensibilité immédiate survient dans l'heure de la prise médicamenteuse. Elle peut être allergique comme non allergique. Tous les organes peuvent être atteints. Il existe donc une multitude de symptômes (Annexe 1, schéma 3) (16). Les manifestations cutanéomuqueuses sont très fréquentes. Elles peuvent être isolées ou précéder l'apparition d'un collapsus vasculaire et/ou d'une détresse respiratoire dans le cadre d'une anaphylaxie.

L'anaphylaxie est une hypersensibilité allergique grave, définie par les critères de Cardonna WAO 2020 (Annexe 1, schéma 4) (22), qui ont été repris par les recommandations internationales (22,23). En fonction de la sévérité de l'hypersensibilité, l'anaphylaxie a été historiquement définie en quatre grades par Ring et Messner (Annexe 1, schéma 5) (15), la plus grave étant le choc anaphylactique, qui est une urgence vitale absolue traitée par adrénaline.

## b) L'hypersensibilité retardée

Pour rappel, une hypersensibilité retardée est une réaction survenant quelques heures à plusieurs semaines après la prise de médicaments. Elle peut être allergique ou non allergique.

Les manifestations cliniques sont également très variables, s'échelonnant du simple exanthème maculopapuleux jusqu'aux éruptions bulleuses avec des décollements cutanés. Puisqu'il existe très fréquemment une composante cutanéomuqueuse, on parle aisément de toxidermie pour désigner l'hypersensibilité retardée.

Par chronologie d'apparition, on distingue (15,24) :

- **L'érythème pigmenté fixe**, qui se caractérise par une ou plusieurs lésions arrondies érythémateuses ou rouges violacées, à limites nettes, parfois centrées par une bulle, apparaît dans les 48 heures après la prise médicamenteuse, laissant en place une hyperpigmentation séquellaire. La caractéristique pathognomonique est la récurrence aux mêmes localisations, après réexposition à la même molécule.

- La **pustulose exanthématique aiguë généralisée** est une dermatose sévère qui se révèle en quelques heures, jusqu'à 4 jours après la prise médicamenteuse, caractérisée par de nombreuses pustules amicrobiennes de petite taille, extensives sur fond érythémateux, associée à une fièvre ainsi qu'à une altération de l'état général. La mortalité associée est de l'ordre de 5%.

- **L'exanthème maculo-papuleux** est l'hypersensibilité médicamenteuse la plus fréquente. Elle se déclare entre le 7<sup>ème</sup> jour et le 21<sup>ème</sup> jour, et son évolution est généralement favorable en quelques jours ou semaines après l'arrêt du médicament en cause.

- La **nécrolyse épidermique toxique** est également une autre dermatose gravissime, caractérisée par d'importants décollements cutanés associés à une atteinte multiviscérale, qui apparaît 7 à 21 jours après la prise médicamenteuse. Selon la surface épidermique nécrosée, on parle soit de syndrome de Stevens-Johnson (moins de 10%), soit de syndrome de Lyell (au-delà de 30%). Ces syndromes sont associés à 30% de mortalité.

- Le **DRESS syndrome** ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une hypersensibilité gravissime tardive, puisqu'elle apparaît de 3 semaines à 3 mois, après le contact médicamenteux. Il se caractérise par une atteinte multiviscérale, responsable de 5% de mortalité, associée cliniquement à des organomégalies, un prurit sévère, un exanthème polymorphe ou encore un œdème de la face et du cou. À la biologie, on note une importante hyperéosinophilie.

#### 4. Allergies croisées

Anciennement, il était commun d'estimer la réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines à 10%. De récentes études (25–27) ont permis d'établir que ces réactions étaient surévaluées par de nombreux biais méthodologiques, et d'estimer la prévalence des réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines à environ 2% (28).

À l'époque, la cause suspectée de l'allergie croisée entre céphalosporines et pénicillines était l'anneau  $\beta$ -lactame, élément commun aux deux classes. Finalement, les chaînes latérales, et particulièrement la chaîne située en R1, semblent être la principale cause de réactions croisées. Pour rappel, les chaînes latérales sont spécifiques à chaque groupe de  $\beta$ -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames) et à chaque molécule. Ainsi, il a été prouvé que les deux premières générations de céphalosporines étaient plus à risque de réactions croisées avec les pénicillines, de par la similarité de leur chaîne R1, contrairement aux dernières générations. Par exemple, chez un patient présentant une allergie à l'amoxicilline, il a été établi un risque d'allergie croisée vis à vis du Cefadroxil, une céphalosporine de première génération, de l'ordre de 38% (29). De plus, au sein d'une même génération de céphalosporines, le risque d'allergie croisée avec les pénicillines est différent d'une molécule à une autre.

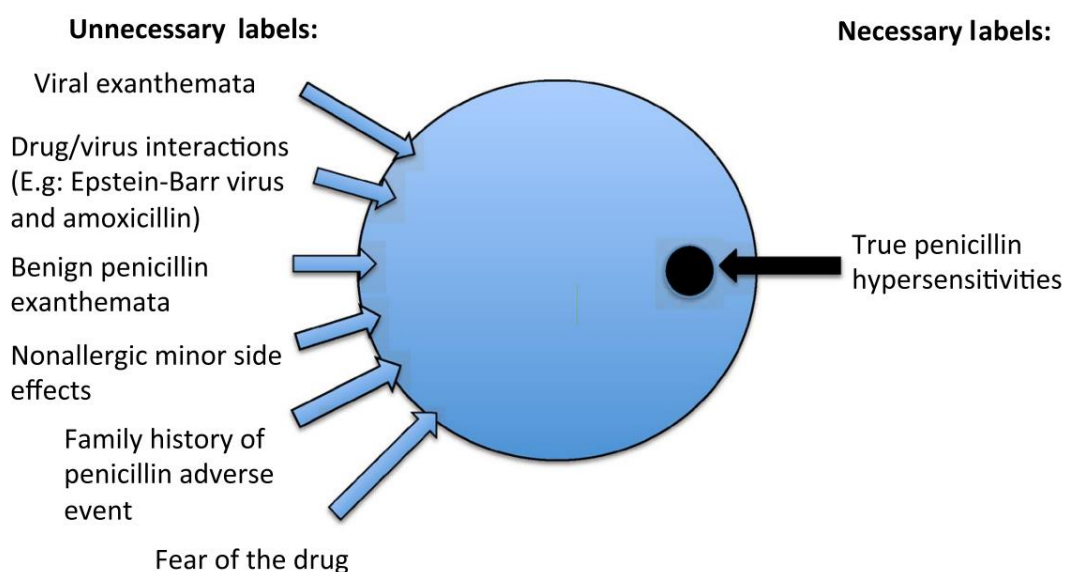
En pratique courante, il est extrêmement rare d'observer une réaction croisée avec une céphalosporine de dernière génération, chez un patient allergique aux pénicillines. La prescription d'une céphalosporine peut raisonnablement être envisagée (30). Les réactions allergiques croisées entre les pénicillines et les carbapénèmes sont rarissimes, avec un risque inférieur à 1 %. Elles sont également inexistantes avec les monobactames (Annexe 1, schéma 6) (31).



### C. L'ACQUISITION DE L'ÉTIQUETTE ALLERGIQUE

La plupart des réactions identifiées comme « allergiques » surviennent dans l'enfance. En effet, il est estimé qu'environ 75% des patients étiquetés allergiques à la pénicilline, le sont avant l'âge de 3 ans (32).

L'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) a mis en exergue dans un article publié en 2020, l'ensemble des évènements conduisant à l'acquisition de cette étiquette allergique (Figure N°2).



*Figure N°2: Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. 2020 (33).*

Il s'agit bien souvent d'un surdiagnostic devant des symptômes bénins survenant au cours du traitement. L'exemple typique est la survenue d'une éruption cutanée lors de la prescription d'une antibiothérapie dans le cadre d'une infection virale. Régulièrement liée à l'infection virale en cours, cette éruption peut également faire suite à une interaction médicamenteuse entre l'amoxicilline et le virus (ex : rash cutané au cours d'une infection à EBV). La survenue d'effets indésirables, à type de diarrhées, nausées ou vomissements, dont le délai est incompatible avec une allergie, est souvent retrouvée.

L'ensemble de ces facteurs, associés parfois à un antécédent familial (réel ou non), conduisent les parents à faussement attribuer ces symptômes à une allergie vraie, et à l'éviction de l'usage du médicament par peur d'une récurrence (32).

Parallèlement à cela, un très faible nombre de sujets présentera d'authentiques réactions d'hypersensibilité allergique, potentiellement graves. En l'absence d'une histoire clinique bien documentée, il est souvent difficile pour le praticien de faire la part des choses sur le caractère allergique ou non de l'épisode.

L'étiquette d'allergie à l'amoxicilline est alors bien souvent posée dans ce contexte d'éruption cutanée survenant en cours du traitement, indépendamment de sa réelle étiologie ou de sa sévérité (32).

#### **D. LES CONSÉQUENCES DE L'ÉTIQUETTE ALLERGIQUE**

Aujourd'hui la prévalence de patients se déclarant allergique à l'amoxicilline est importante, environ 10% de la population générale. Si cet antécédent a longtemps été considéré comme bénin, devant la possibilité de traitements alternatifs, les conséquences de ce surdiagnostic ne sont étudiées que depuis quelques années (34).

À l'échelle individuelle, l'étiquette d'allergie à l'amoxicilline, constitue un marqueur de risque d'inefficacité thérapeutique, mais est également associé à une augmentation du risque d'infections nosocomiales et de résistances bactériennes. En effet, l'éviction des  $\beta$ -lactamines face à l'antécédent d'allergie à l'amoxicilline conduit principalement à une surprescription d'antibiotiques de seconde voire de troisième ligne, à spectre plus large comme les Fluoroquinolones, la Clindamycine ou encore la Vancomycine. Ces derniers sont souvent moins efficaces en tant que traitement probabiliste, avec un taux d'échec clinique plus important (35).

A titre d'exemple, *Huang and al.* ont démontré que l'antécédent d'allergie à la pénicilline est un marqueur associé à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Il est également associé à un surcoût individuel de près de 50 000 \$ lié à l'usage de traitements alternatifs plus chers et de la prolongation de la durée d'hospitalisation (36).

*Blumenthal and al.*, retrouvent une augmentation du risque d'infection peropératoire de près de 50% chez les patients étiquetés allergiques. Ce résultat est principalement expliqué par l'éviction des autres antibiotiques de la classe des  $\beta$ -lactamines, devant le risque supposé d'allergie croisée : ici la Cefazoline et la Cefoxatine, céphalosporines de première et deuxième génération utilisées comme antibioprophylaxie per opératoire de première intention (37).

Enfin l'usage de molécules alternatives à spectre plus large induit également une pression de sélection plus importante sur le microbiote intestinal, favorisant ainsi l'émergence de résistances bactériennes. Chez ces patients, il est noté une augmentation significative de la prévalence des infections à Clostridium Difficile, ou encore à SARM (staphylocoque aureus résistant à la méticilline), respectivement de 26 et 69 % (38).

À **l'échelle de la population**, cette augmentation de la prévalence des résistances bactériennes a d'importantes conséquences en termes de santé publique. Aujourd'hui, l'antibiorésistance constitue une problématique majeure de nos sociétés, définie comme l'une des trois menaces sanitaires prioritaires par la commission européenne en 2022 (39), avec à ce jour, près de 35000 décès annuels en Europe, dont environ 5500 en France (40) (41). On estime ce chiffre à près de 10 millions au niveau mondial à l'horizon 2050, et près de 390 000 en Europe. Cela s'accompagne de conséquences majeures sur le plan macro-économique avec un coût estimé, du fait de la perte de productivité, à près de 35 000 000 milliards de dollars d'ici 2050 pour les pays de l'OCDE (Annexe 1, Schéma 8) (41).

Devant cet état de fait, les pouvoirs publics ont fait du bon usage des antibiotiques un objectif de santé publique, parmi laquelle la lutte contre l'étiquette allergique aux antibiotiques est partie prenante. En incitant notamment les prescripteurs à *« encourager les patients ayant des antécédents de réaction allergique aux  $\beta$ -lactamines à se soumettre à un test d'allergie afin de promouvoir l'utilisation d'antimicrobiens de première intention chez les patients non allergiques »* (42).

## **E. STRATÉGIE ET PRISE EN CHARGE**

Face à une suspicion d'hypersensibilité allergique médicamenteuse (et notamment pour l'amoxicilline), la stratégie de prise en charge repose principalement sur deux points clés.

### **1. L'interrogatoire**

**La réalisation d'un interrogatoire** bien conduit, portant sur la nature du médicament, son mode d'administration (ex : voie intraveineuse, per os) et les éventuelles prises médicamenteuses associées (ex : AINS). En effet la chronologie et la nature des symptômes présentés sont des points essentiels à investiguer. Le délai d'apparition, le type de manifestation cutanée, digestive, respiratoire ou encore les éventuels signes d'intolérance (nausées, céphalées...), sont autant d'éléments qui peuvent s'avérer discriminants. Enfin la reprise ultérieure ou non de la molécule, constitue également un point important de l'interrogatoire.

Tous ces éléments de l'histoire clinique permettent d'évaluer l'imputabilité intrinsèque de la molécule en cause dans la réaction d'hypersensibilité. L'imputabilité extrinsèque est obtenue par l'analyse des données de la littérature à propos du médicament. Ici par exemple, les  $\beta$ -lactamines sont la classe d'antibiotiques la plus fréquemment représentée dans les réactions d'hypersensibilités (15) (35).

### **2. Les tests cutanés**

**L'exploration allergologique** se fera dans un second temps. Cette dernière repose sur la pratique de **tests cutanés** selon une stratégie orientée par les éléments de l'interrogatoire et graduée selon le niveau de risque établi et le type de réaction présentée. (Schéma 8, Annexe 1)

#### **a) L'hypersensibilité immédiate**

**Dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité immédiate (type I)**, les tests cutanés sont de deux types, et seront réalisés à distance de la réaction clinique après un délai de 3 à 6 semaines. Cet intervalle permet la résolution des symptômes

cliniques, mais également l'élimination de la circulation des médicaments incriminants (33).

- Les prick-tests (a) constituent la première étape des explorations cutanées. Ils consistent à appliquer sur la face antérieure de l'avant-bras une solution standardisée du médicament et à la faire pénétrer dans le derme à l'aide d'une lancette calibrée, pour y introduire une faible quantité du produit à tester. Des témoins négatif (sérum physiologique) et positif (histamine) sont également réalisés.

Le patient allergique, dont les IgE spécifiques recouvrent la surface des mastocytes cutanés, développe très rapidement une réaction urticarienne. Après vingt minutes d'exposition, l'apparition d'une papule d'un diamètre supérieur à 3 mm par rapport au témoin négatif signera la positivité du test.

- L'intradermoréaction (b) est réalisée en seconde intention si les prick-tests sont négatifs. Elle consiste à introduire dans le derme, un volume de 0.02 ml de l'allergène à tester. Tout comme les prick-tests, la lecture des résultats se base sur le diamètre de la papule obtenue, après 20 minutes d'exposition. Elle sera considérée comme positive, s'il existe une augmentation du diamètre de plus de 3 mm par rapport à la papule initiale et l'apparition d'un érythème périphérique significatif. Des témoins positif (histamine) et négatif (sérum physiologique) sont également réalisés.

b) L'hypersensibilité retardée

**Dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité retardée (Type IV) :** les tests seront réalisés dans un délai de 4 à 6 semaines après la disparition des lésions cutanées, voire jusqu'à six mois dans le cadre d'un DRESS (33).

- Les patch-tests (c) : réalisés dans un premier temps, ce sont des outils diagnostics simples et sûrs, qui consistent à appliquer sur la peau un patch contenant le médicament (l'allergène) pendant 48h. La lecture se fera à 48h et à 72h de la pose, voir à 7 jours pour augmenter leur sensibilité (35).  
C'est l'apparition d'un aspect eczématiforme (érythème, vésicule) qui signe la positivité.

- L'intradermoréaction à lecture retardée (d), réalisée uniquement si les patch-tests sont négatifs, consistera en l'injection intradermique d'une dose du médicament. La lecture se fera à 24h ou plus (J3-J7). L'intradermoréaction sera positive s'il y a une infiltration érythémateuse sur le site d'injection (33).

### 3. Les tests biologiques

Enfin il existe également des **tests biologiques** actuellement accessibles pour certaines  $\beta$ -lactamines, dont l'amoxicilline. Parmi eux le dosage d'IgE sériques spécifiques, ou encore le test d'activation des basophiles consistant à incuber le sang des patients avec l'allergène puis à détecter par cytométrie de flux les basophiles activés, via leurs marqueurs membranaires. Ces tests biologiques peuvent être utiles dans le cadre de réaction très sévère (anaphylaxie), pour orienter la prise en charge et les explorations allergologiques. La faible sensibilité (probabilité d'avoir un test positif quand on est allergique) de ces tests rend leur usage limité en routine, car ils demeurent inférieurs aux tests cutanés. Ainsi il n'est pas envisageable de manière crédible de les prescrire dans le cadre d'un bilan de débrouillage, avant de solliciter un avis spécialisé (33).

À l'issue de ces explorations cutanées, si celles-ci demeurent négatives, c'est **le test de provocation orale** qui constitue le gold standard pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée aux  $\beta$ -lactamines. Devant le risque d'anaphylaxie, le test de provocation orale est réalisé sous surveillance médicale dans un environnement hospitalier.

- Dans les **réactions immédiates**, le test de provocation orale peut comporter une seule dose complète ou être gradué, avec 2 à 3 doses progressives du médicament, toutes les 30 à 60 minutes.
- Dans les **réactions retardées**, l'administration peut être poursuivie pendant plusieurs jours.

Ces protocoles peuvent varier selon les équipes hospitalières et les usages de chacun.

L'association des tests cutanés et du test de provocation orale permet d'éliminer le diagnostic d'allergie avec une valeur prédictive négative supérieure à 99%. À l'inverse, la positivité d'un de ces tests, dans les suites d'une manifestation clinique

présentée par le patient, affirme le diagnostic d'allergie à l'amoxicilline. L'issue du bilan allergologique, consistera alors à tester les autres  $\beta$ -lactamines, afin d'éliminer une potentielle allergie croisée et de permettre l'usage d'autres molécules pour le patient (Schéma 9, Annexe 1) (35).

#### 4. Perspectives d'évolution

Cette stratégie en deux étapes, repose en grande partie sur le rôle des allergologues. Or, face à la prévalence de l'allergie à l'amoxicilline en population générale (10%), l'accès aux tests cutanés et à l'avis allergologique n'est pas aisé.

Quelques changements sont néanmoins en cours, avec l'apparition d'outils d'aide à la délabellisation, permettant au clinicien, par les données de l'interrogatoire, d'avoir une estimation du risque d'hypersensibilité allergique, afin d'optimiser la prise en charge.

À titre d'exemple, le **PEN-FAST** est un outil d'aide à la délabellisation, qui par l'intermédiaire de cinq questions, permet d'obtenir un score prédictif du risque d'avoir un test cutané positif (< 5% si score strictement inférieur à 3) (Figure N°3).

<b>PEN</b>	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes, proceed with assessment
<b>F</b>	Five years or less since reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>A</b>	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>S</b>	Severe cutaneous adverse reaction <sup>b</sup>	
<b>T</b>	Treatment required for reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> 1 point
		<input type="checkbox"/> Total points
Interpretation		
<b>Points</b>		
<b>0</b>	<b>Very low risk</b> of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
<b>1-2</b>	<b>Low risk</b> of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
<b>3</b>	<b>Moderate risk</b> of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
<b>4-5</b>	<b>High risk</b> of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

*Figure N°3: Trubiano JA et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. JAMA Intern Med. 1 mai 2020 (43).*

Cette stratégie d'estimation du risque vise à conduire à la réintroduction directe dans le cas où la suspicion d'hypersensibilité allergique est considérée comme bénigne, sans passer par des tests cutanés préalables (44) (45).

Déjà employée chez les enfants, dans le cadre d'une manifestation cutanée bénigne, il est désormais recommandé de procéder directement à une réintroduction de l'amoxicilline sans tests cutanés préalables (46). Si ces pratiques ne sont pas encore généralisées chez l'adulte, les données de la littérature encouragent désormais la réintroduction orale directe chez un patient considéré à faible risque d'hypersensibilité allergique (Figure N°4).

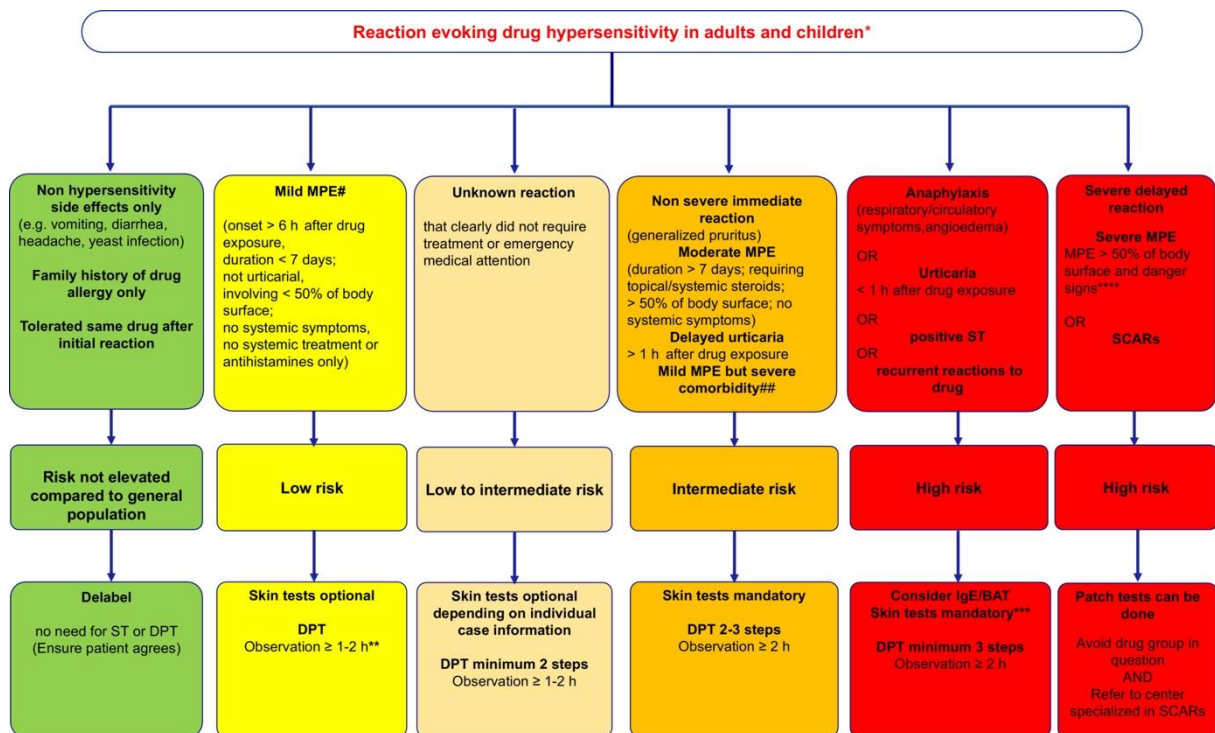


Figure N°4 : EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2023 (45).



## **F. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

Le médecin généraliste, est en première ligne face aux situations évocatrices d'allergie, qu'elles soient récentes ou anciennes. Il joue donc un rôle majeur dans le diagnostic et l'orientation du patient étiqueté allergique à l'amoxicilline.

La nécessité d'une action de sensibilisation sur le sujet de l'allergie aux antibiotiques auprès des professionnels de santé est présentée comme nécessaire par les pouvoirs publics et certaines sociétés savantes (34,40,42). Les docteurs Dutitre et Joly, dans le cadre de leur travail de thèse sur ce même sujet, ont également mis en évidence un manque de connaissances des omnipraticiens dans la prise en charge de ces patients. Ces travaux suggèrent la mise en place d'actions de sensibilisation auprès des médecins généralistes (47,48).

Notre travail a consisté à créer une action de sensibilisation sous la forme d'un webinaire interactif, sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, auprès des médecins généralistes de l'arc alpin. Ce travail vise à répondre à la question suivante :

Quel est l'impact d'une action de sensibilisation sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, auprès des médecins généralistes de l'arc alpin ?

L'objectif principal de notre étude est l'évaluation des pratiques des médecins généralistes de l'arc alpin, sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, avant et après le webinaire.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation des connaissances avant et après webinaire, ainsi que l'évaluation de la satisfaction suite à la participation au webinaire.

## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **1. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive prospective menée auprès de médecins généralistes installés ou remplaçants, d'internes de médecine générale, volontaires pour participer à l'étude et exerçant dans l'arc alpin (Isère, Savoie, Haute Savoie).

### **2. Population**

Les participants éligibles à notre étude étaient tous médecins généralistes ou internes de médecine générale, ayant une activité ambulatoire en Isère, Savoie, Haute Savoie et ayant participé au Webinaire, sur le thème de la gestion ambulatoire des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline et volontaires pour participer à l'étude.

### **3. Objectifs**

L'objectif principal de notre étude est de déterminer quel est l'impact du webinaire sur les pratiques des médecins généralistes de l'arc alpin.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation des connaissances avant et après webinaire, ainsi que l'évaluation de la satisfaction suite à la participation au webinaire.

### **4. Les critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la modification des pratiques par les médecins généralistes des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, critère composite via l'analyse de :

- La maîtrise déclarée du sujet : « *Face à un patient déclaré allergique à l'amoxicilline, ressentez-vous des freins ou des difficultés dans la prise en charge ?* » (Annexes 2 et 3, Question 1)
- L'interrogatoire du patient : « *Hors motif de consultation principal, face à un antécédent d'allergie à l'amoxicilline dans le dossier, interrogez-vous le patient sur cet antécédent ?* » (Annexes 2 et 3, Question 2)

- Le recours à l'allergologue : « *Face à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline, avez-vous recours à un avis allergologique ?* » (Annexes 2 et 3, Question 5)

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la satisfaction des participants à l'issue du webinaire et l'évolution des connaissances théoriques sur les thèmes suivants :

- L'intérêt du bilan allergologique (Annexes 2 et 3, Question 4)
- L'hypersensibilité immédiate (Annexes 2 et 3, Question 6)
- L'hypersensibilité retardée (Annexes 2 et 3, Question 7)
- L'allergie croisée (Annexes 2 et 3, Question 8)
- Les outils de délabellisation (Annexes 2 et 3, Questions 3 et 9)

## **5. Élaboration du webinaire et des questionnaires**

### a) Le webinaire

Concernant l'élaboration du webinaire, les dossiers cliniques ont été initialement conçus par les deux thésards, avec la participation du Dr JACQUIER Jean-Pierre, allergologue au Centre Hospitalier de Chambéry, et du Dr DESTREM Anne-Laure, infectiologue au Centre Hospitalier de Chambéry. Ils ont été soumis à relecture au Centre de Recherche en Antibiothérapie Auvergne Rhône Alpes par l'intermédiaire du Dr BAUDINO Fanny, médecin généraliste et du Dr LESPRIT Philippe, infectiologue. Enfin, les Dr PRALONG Pauline, dermato-allergologue au CHU de Grenoble, Dr BOCQUET Alexis, médecin interniste allergologue au CHU de Grenoble et Dr HUYNH Vinh-An, allergologue au Centre Hospitalier d'Annecy ont été sollicités pour une lecture approfondie du webinaire et la validation de son contenu. Ces différents spécialistes ont permis d'établir une bonne expertise.

Le webinaire était composé de trois dossiers progressifs, avec des questions à choix multiples, auxquelles les participants répondaient par sondage. Chaque question faisait l'objet d'une réponse avec correction détaillée. Chaque spécialiste intervenait selon son sujet de prédilection. Tout au long du webinaire, le participant avait la possibilité de poser des questions écrites, auxquelles les intervenants répondaient spécifiquement à la fin du webinaire.

Le premier dossier progressif était un cas pédiatrique d'une patiente de 6 ans, qui développait un exanthème maculo-papuleux, dans un contexte de prise d'amoxicilline. Ceci permettait de développer les hypersensibilités immédiates et retardées. Les conséquences individuelles et collectives d'une fausse étiquette allergique à l'amoxicilline, ont été détaillées. Enfin, il a été exposé la différence entre hypersensibilité non allergique et allergique. Le deuxième dossier progressif était celui d'une urticaire non allergique chez un patient de 41 ans, permettant de rappeler la clinique et la physiopathologie de l'urticaire, et de présenter les outils de délabelisation, comme le score de PEN-FAST, ou les algorithmes figurant dans les articles de Reichel (49) ou Brockow (50). Enfin le dernier dossier progressif exposait un cas d'anaphylaxie vraie à l'amoxicilline chez un jeune patient de 20 ans, ce qui permettait de rappeler les critères d'anaphylaxie, de présenter les différents tests allergologiques en pratique et d'introduire le faible risque de réactions croisées entre céphalosporines et pénicillines. La dernière partie de la présentation précisait les différentes modalités pratiques, pour adresser aux centres hospitaliers un patient déclaré allergique à l'amoxicilline, en fonction du département de l'arc alpin. La conclusion générale rappelait les messages clés. A la suite de celle-ci, les différentes questions des participants ont été traitées par les intervenants dans une séquence dédiée.

Concernant le format de l'action de sensibilisation, le choix du webinaire paraissait être un outil pertinent par sa possibilité d'atteindre une audience plus large, avec la possibilité soit d'interagir en temps réel, soit de visionner le replay.

D'un point de vue logistique, la Direction Régionale de l'Assurance Maladie Auvergne-Rhône Alpes, dirigée par le Dr ALTER-FEROTIN, a fourni par l'intermédiaire de Mme AUDIGIER Kelly, responsable de la communication, l'ensemble des éléments nécessaires à l'inscription ainsi qu'à la réalisation du webinaire, ayant eu lieu le 30 novembre 2023. La participation était gratuite et l'inscription obligatoire. Le webinaire est actuellement visionnable en replay sur la chaîne YouTube de la DRSM Auvergne-Rhône-Alpes (51) et le site internet du CRATB Auvergne Rhône Alpes (Annexe n°3) (52).

#### b) Les questionnaires

En détail, le premier questionnaire (Annexe n°2), distribué avant le webinaire, était composé de 5 questions permettant d'obtenir le profil socio-démographique de la

population étudiée. La seconde partie du questionnaire était composée de 9 questions à choix multiples. Parmi celles-ci, il y avait 3 questions s'intéressant aux pratiques des médecins généralistes en situation d'allergie à l'amoxicilline et 6 questions de connaissances.

Le questionnaire post-webinaire (Annexe n°3) était construit sur le même format : avec 5 questions permettant d'obtenir le profil socio-démographique de la population, 3 questions s'intéressant aux pratiques des généralistes en situation d'allergie à l'amoxicilline et 6 questions de connaissances. Une question portant sur la satisfaction des participant au webinaire a été rajoutée. Les questions des deux questionnaires étaient de nature fermée.

Les deux questionnaires ont été complétés en ligne sur la plateforme Framiforms. Ce logiciel doté d'outils puissants pour la conception des questionnaires, garantissait la sécurité des données.

L'élaboration des deux questionnaires, a été inspirée du modèle de Kirkpatrick (1996), qui hiérarchise la qualité d'une formation selon quatre niveaux d'évaluation : la satisfaction, les apprentissages, les comportements et les résultats. Nos questions ont permis d'évaluer les trois premiers niveaux.

En pratique, une invitation de participation au premier questionnaire était incorporée dans le mail d'inscription au webinaire diffusé par l'Assurance Maladie. La participation au premier questionnaire n'était pas obligatoire pour visionner le webinaire.

## **6. Le recueil de données**

La collecte des données était réalisée indépendamment de l'Assurance Maladie. Les médecins souhaitant participer au webinaire avaient la possibilité remplir le questionnaire pré-webinaire via un lien internet figurant sur l'invitation envoyée par l'assurance maladie. Trois invitations (13/11/2023 ; 23/11/2023 ; 29/11/2023) ont été envoyées à tous les médecins correspondants de l'assurance maladie, puis l'invitation a été relayée sur différents réseaux (groupe Facebook de médecins remplaçants et d'internes en médecine générale ; Mailing list Infmed ; FMC Chambéry). À partir du 4

janvier 2024, soit 1 mois après le webinaire, les deux thésards ont sollicité directement par mail les participants au premier questionnaire, pour proposer un questionnaire post-webinaire. Le recueil des données s'est échelonné jusqu'au 18 janvier 2024, après deux autres relances par mail. À partir des réponses aux questionnaires, les résultats ont été colligés, puis reportés sur un tableur Excel, afin de permettre leur exploitation statistique. L'ensemble des données recueillies ont été exprimées en pourcentage. La différence entre les données obtenues en pré et post webinaire, a été calculée à partir des pourcentages obtenus.

L'étude n'a reçu aucun soutien financier de la part d'entreprises ou d'organisations privées, tandis que les auteurs de l'étude n'ont aucun intérêt financier ou personnel dans les résultats de l'étude.

## **7. Éthique**

D'un point de vue éthique, chaque participant de chaque questionnaire, devait valider un consentement pour soumettre ses réponses, selon l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades). Chaque questionnaire mettait à disposition un formulaire d'information à destination des participants ainsi qu'une note d'information sur la non-opposition. Selon l'article 6 du RGPD, le protocole de l'étude a été validé par la CNIL conforme au formulaire DPO-MR-004.

## RÉSULTATS

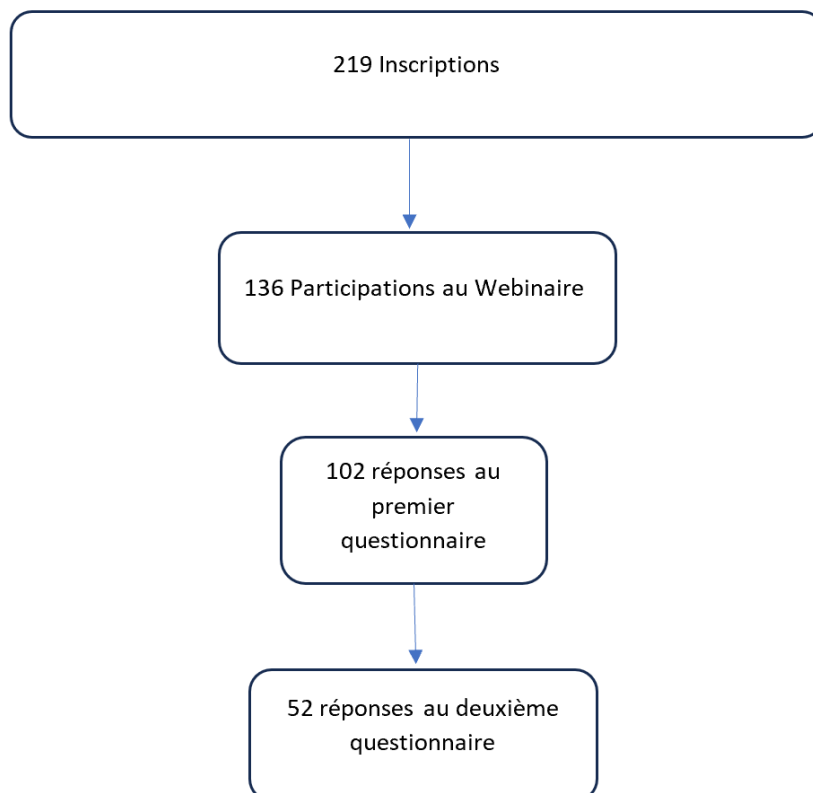
### A. DÉROULÉ DU WEBINAIRE

Les principales données issues du webinaire sont les suivantes (Figure 6) :

- 2326 médecins généralistes ont été sollicités, par l'Assurance Maladie par mail.
- Nous avons obtenu l'inscription de 219 participants.
- Le nombre de spectateurs connectés en direct a été de 136.
- La durée du webinaire a été d'une heure et 3 minutes, tandis que le temps de connexion moyen des participants était de 54 minutes.
- Le replay du webinaire sur YouTube a été visionné 657 fois.

Aucun défaut technique majeur n'a été constaté au cours du webinaire, avec un déroulement jugé bon par tous les protagonistes impliqués.

*Figure N°6 : Déroulé du webinaire : participation et réponses aux questionnaires*



## **B. LES QUESTIONNAIRES**

### **1. Données sociodémographiques**

#### a) La population étudiée

Le premier questionnaire « pré webinaire » a permis de recueillir 106 réponses, parmi lesquelles 4 ont été retirées, car elles n'ont pas répondu aux critères d'inclusion. L'échantillon était majoritairement constitué de femmes (60,8%) avec un âge moyen des participants de 35 ans. Parmi les réponses, on compte une majorité de médecins généralistes installés, avec 63 personnes, soit 61,8% des participants. On comptait 34 médecins généralistes remplaçants, soit 33,3% des participants. Enfin 5 internes de médecine générale ont également participé au questionnaire, soit 4,9% des participants.

Le deuxième questionnaire a recueilli au total 52 réponses, avec des caractéristiques démographiques semblables. L'effectif était constitué de 61,5% de femmes. On retrouve une proportion de médecins installés un peu plus importante avec 71,2% de l'effectif (n=37). Les médecins remplaçants représentent 28,8% de l'effectif (n=15). Aucun interne n'a répondu aux rappels à distance du webinaire.

#### b) L'enquête de satisfaction

Nous avons recueilli en parallèle de l'assurance maladie une enquête de satisfaction des participants à l'issue du webinaire. Les participants ont été globalement très satisfaits du webinaire.

À propos du choix du format sous forme de cas cliniques interactifs, présentés en binômes interne/sénior, 92% des participants l'ont jugé complètement satisfaisant.

La durée du webinaire a été jugée complètement satisfaisante par 86% des participants.

Quant à la pertinence du contenu par rapport à la pratique courante, 84% des participants se disent très satisfaits. On ne rapporte qu'un seul participant déclarant que le contenu n'est pas pertinent en pratique courante.



## 2. Analyse pré-webinaire

L'état des lieux des connaissances et des pratiques réalisé avant le Webinaire a mis en avant les points suivants.

### a) Sur le plan des pratiques

La maîtrise déclarée du sujet, évaluée à la question 1 (Annexe 2), retrouve que 87,3% (n=89) des praticiens rapportent des difficultés dans la prise en charge de ces patients déclarés allergiques à l'amoxicilline.

Parmi les raisons évoquées, on retrouve, par ordre d'importance :

- La difficulté d'accès à un avis auprès d'un allergologue (n=68, 35,2%)
- La maîtrise insuffisante du sujet (n= 53, 27,5%)
- La réticence des patients à investiguer (n=49, 25,4%)
- L'interrogatoire chronophage (n=14, 7,2%)
- Le manque d'intérêt (n=1, 0,5%)
- Autres raisons (n=8, 4,2%)

L'interrogatoire du patient déclaré allergique à l'amoxicilline évalué à la question 2 (Annexe 2) n'est pas réalisé par 20,6% des participants.

L'évaluation du recours à l'allergologue (Annexe 2, question 5) retrouve que :

- 43,4% des généralistes adressent leurs patients lorsque la suspicion d'allergie à l'amoxicilline est ancienne ou récente.
- 18,9% des généralistes adressent leurs patients lorsque la suspicion d'allergie à l'amoxicilline est uniquement récente.
- 17,9% des généralistes adressent leurs patients lorsque la suspicion d'allergie à l'amoxicilline est uniquement ancienne.
- 19,8% des généralistes n'adressent pas leurs patients, que la suspicion soit récente ou ancienne.

b) Sur le plan des connaissances

L'intérêt du bilan allergologique face à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline (Annexe 2, Question 4) est jugé utile :

- Par 6 participants (5,9%), pour affirmer uniquement le diagnostic.
- Par 21 participants (20,6%), pour infirmer uniquement le diagnostic.
- Par 75 participants (73,5%), pour affirmer et infirmer le diagnostic.

Concernant l'hypersensibilité immédiate (Annexe 2, Question 6) :

- 48% des participants ont eu la bonne réponse.
- 52% des participants attestent qu'une réaction d'hypersensibilité immédiate, peut survenir jusqu'à 12 heures après la prise de l'antibiotique (réponse fausse).

Concernant l'hypersensibilité retardée (Annexe 2, Question 7) :

- 51,5% des participants ont eu la bonne réponse.
- 48,5% des participants attestent que les symptômes surviennent minimum 5 jours après le début du traitement (réponse fausse).

Concernant les allergies croisées entre l'amoxicilline et les C3G (Annexe 2, Question 8) :

- 37,3% des participants ont eu la bonne réponse
- 62,7% des participants estiment ce risque à 10% (réponse fausse)

Concernant les outils de délabellisation (Annexe 2, Questions 3 et 9) :

- 2,9% des participants déclarent connaître des scores prédictifs du risque d'allergie à la pénicilline. 97,1% des participants déclarent ne pas connaître ces scores (Annexe 2, Question 3).
- 100% des participants déclarent ne pas les utiliser en pratique courante.
- 72,7% des participants déclarent qu'un score de PEN-FAST à 0/5, permet d'estimer un risque d'allergie vraie à la pénicilline à moins de 1% (réponse vraie). 27,3% des participants ont eu une réponse fausse.

### 3. Analyse comparative pré/post webinaire

#### a) Évaluation des pratiques

Le tableau 1, ci-dessous, présente l'évolution des pratiques déclarées par les participants avant et après la réalisation du webinaire.

Tableau 1 : Évolution des pratiques avant-après webinaire

Critère de jugement principal : évaluation des pratiques				
		Pré-webinaire (n=102)	Post-webinaire (n=52)	Différence (en %)
<b>Freins à la prise en charge</b> Maîtrise déclarée du sujet (Annexes 2 et 3, Question 1)	OUI	87,3% (89)	59,6% (31)	-27,7%
	NON	12,7% (13)	40,4% (21)	+27,7%
<b>Interrogatoire du patient</b> (Annexes 2 et 3, Question 2)	OUI	79,4% (81)	98,1% (51)	+18,7%
	NON	20,6% (21)	1,9% (1)	-18,7%
<b>Recours à l'allergologue</b> (Annexes 2 et 3, Question 5)	OUI	Systématiquement 44,1% (45)	Systématiquement 67,3% (35)	+23,2%
		Suspicion récente 18,6% (19)	Suspicion récente 9,6% (5)	-9%
		Suspicion ancienne 17,6% (18)	Suspicion ancienne 13,5% (7)	-4,1%
	NON	19,6% (20)	9,6% (5)	-10%

La maîtrise déclarée du sujet, a été évaluée sur 52 réponses en post-webinaire (Annexe 3, Question 1). On observe que 59,6% des praticiens rapportent des difficultés dans la prise en charge de ces patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, soit une différence de 27,7% avec le pré-webinaire.

Parmi les raisons évoquées, on retrouve, par ordre d'importance :

- La difficulté d'accès à l'allergologue (43,9%)
- La réticence des patients à investiguer (26,3%)
- L'interrogatoire chronophage (15,8%)
- Le manque de maîtrise du sujet (12,3%)
- Autres raisons (1,7%)

b) Évaluation des connaissances

Le tableau 2, ci-dessous, présente l'évolution des connaissances des participants avant et après la réalisation du webinaire.

Tableau 2 : Évolution des connaissances avant-après webinaire :

Critères de jugement secondaires : évaluation des connaissances				
	Pré-webinaire (n=102)		Post-webinaire (n=52)	Différence (en %)
<b>Intérêt du bilan allergologique</b> (Annexes 2 et 3, Question 4)	Affirmer 5,9% (6)		Affirmer 1,9% (1)	-4%
	Infirmer 20,6% (21)		Infirmer 15,4% (8)	-5,2%
	Les deux 73,5% (75)		Les deux 82,7% (43)	+9,2%
<b>Hypersensibilité immédiate*</b> (Annexes 2 et 3, Question 6)	Bonne réponse	48% (48)	76,9% (40)	+28,9%
	Mauvaise réponse	52% (52)	23,1% (12)	-28,9%
<b>Hypersensibilité retardée*</b> (Annexes 2 et 3, Question 7)	Bonne réponse	51,5% (51)	78,8% (41)	+27,3%
	Mauvaise réponse	48,5% (48)	21,2% (11)	-27,3%
<b>Allergie croisée*</b> (Annexes 2 et 3, Question 8)	Bonne réponse	37,3% (38)	71,2% (37)	+33,9%
	Mauvaise réponse	62,7% (64)	28,8% (15)	-33,9%
<b>Connaissances des outils de délabellisation*</b> (Annexes 2 et 3, Question 3)	OUI	2,9% (3)	96,2% (50)	+93,3%
	NON	97,1% (99)	3,8% (2)	-93,3%
<b>Usage des outils de délabellisation*</b> (Annexes 2 et 3, Question 3)	OUI	0% (0)	11,5% (6)	+11,5%
	NON	100% (63)	88,5% (46)	-11,5%
<b>Le PEN-FAST *</b> (Annexes 2 et 3, Question 9)	Bonne réponse	72,7% (72)	96,2% (50)	+23,5%
	Mauvaise réponse	27,3% (27)	3,8% (2)	-23,5%

\*Question à réponses non obligatoires

## **DISCUSSION**

### **A. ÉTAT DES LIEUX**

L'ensemble des données recueillies avant le webinaire a permis d'établir un état des lieux des pratiques et des connaissances des médecins généralistes sur la problématique de la prise en charge des patients étiquetés allergiques à l'amoxicilline.

On peut constater que cette problématique reste encore un sujet de difficultés pour nos confrères : près de neuf médecins généralistes sur dix déclarent ressentir un frein ou des difficultés à la prise en charge de ces patients. (Annexe 2, Question 1).

Parmi les difficultés invoquées, on retrouve :

La **difficulté d'accès à l'avis allergologique** est à mettre en perspective avec le contexte médico-démographique actuel, qui concerne également les médecins allergologues. L'hétérogénéité des prises en charge en ambulatoire, avec l'usage des tests cutanés qui n'est pas systématique selon le spécialiste sollicité, peut également être mis en cause. Dans le cadre de nos travaux, nous avons interrogé de manière informelle les allergologues libéraux de l'Isère, de Savoie et de Haute-Savoie, par l'intermédiaire d'un mail, sur leur stratégie de tests face à un antécédent déclaré d'allergie à l'amoxicilline. Parmi la dizaine de réponses obtenues, la majorité pratique certains tests de manière autonome. Les prick-tests et patch-tests sont réalisés fréquemment, tandis que les IDR et les tests de réintroduction orale sont plus rares en cabinet de ville. Les raisons évoquées sont l'absence de structure hospitalière en cas de choc anaphylactique, le caractère chronophage ou encore la faible cotation de l'acte. La stratégie de tests dépend également du profil du patient (enfant ou adulte). Si ces données n'ont pas de valeur scientifique formelle, elles reflètent néanmoins les difficultés ressenties par les patients et les praticiens dans le parcours de soins à l'échelon local.

De plus, les participants ont mis en exergue la **réticence des patients** à investiguer cet antécédent. Ces données sont confortées par la littérature. Il est intéressant d'observer que l'adhésion thérapeutique est différente selon l'âge. Il est plus difficile de lever l'antécédent d'allergie chez un adulte, ayant grandi avec l'idée qu'il est allergique à l'amoxicilline depuis toujours. En effet, on observe que 41% des

patients continuent d'éviter la prise de pénicilline malgré un protocole de tests bien conduits (53). À l'inverse durant l'enfance, 73% des parents sont rassurés par l'usage d'une pénicilline après un test de provocation orale négatif, et ce à une plus grande échelle si plusieurs tests de provocation sont réalisés (54).

Outre la stratégie de tests, un travail **d'éducation thérapeutique** auprès du patient doit également être envisagé, afin de le convaincre de l'innocuité d'une reprise ultérieure de la molécule et donc de l'intérêt de la démarche clinique.

Enfin le **manque de maîtrise du sujet**, exprimé par 87,3% des médecins généralistes dans notre étude, s'accorde avec les recommandations énoncées précédemment, ce qui justifie le bien-fondé de nos travaux (33) (39) (41) (46) (47).

## **B. ÉVOLUTION DES PRATIQUES ET CONNAISSANCES**

L'objectif de nos travaux a été de mettre en évidence l'impact de ce webinaire sur les pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine de ville, par l'analyse des pratiques et des connaissances avant/après webinaire.

### **1. Les pratiques**

Les pratiques correspondent au niveau 3 de l'échelle de Kirkpatrick.

Avant la réalisation du webinaire, on constate que le recours à l'interrogatoire face à une suspicion d'allergie n'est pas systématique. Il est réalisé dans 79,4% des cas. Le Dr Joly (48) retrouvait une prévalence semblable concernant les généralistes de Normandie. À l'issue du webinaire, le recours à l'interrogatoire est amélioré de 18,7% et devient presque systématique (98,1%).

Par ailleurs, on constate que 44,1% des médecins généralistes ont recours à un avis allergologique (Annexe 2, Question 5). À l'issue du webinaire, on constate une amélioration du recours à l'allergologue de 23%, soit 67,3%. Dans son travail de thèse (47) visant à étudier les attitudes pratiques des médecins généralistes de la Somme face à une allergie à la pénicilline, le Dr Dutitre a établi que les trois quarts des médecins généralistes n'adressent pas leurs patients vers un allergologue, lorsqu'il ne

s'agit pas d'une consultation dédiée à l'allergie. Le Dr Dutitre montre également que seul 44% des généralistes de la Somme sollicitent un avis allergologique en contexte aiguë d'allergie.

À travers ces résultats, on peut mettre en parallèle la proportion semblable de généralistes qui n'ont ni recours à l'interrogatoire (20,6%), ni à l'allergologue (19,6%), face à un antécédent déclaré d'allergie à l'amoxicilline.

## 2. Les connaissances

Les connaissances correspondent au niveau 2 de l'échelle de Kirkpatrick.

Les données recueillies en pré webinaire retrouvent une méconnaissance partielle des médecins généralistes sur des questions théoriques, en rapport avec les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée et sur les allergies croisées, avec respectivement : 48%, 51,5% et 37,3% de bonnes réponses. Ces données sont en accord avec une précédente enquête réalisée par le CRATB et à destination des médecins généralistes d'Auvergne Rhône-Alpes (55).

On note un fort impact du webinaire, avec une nette amélioration du pourcentage de bonnes réponses, sur le sujet des réactions d'hypersensibilité immédiate (76,9%, +28,9%), d'hypersensibilité retardée (78,8%, +27,3%) et sur les allergies croisées (71,2%, + 33,9%).

Concernant les outils d'aide à la délabellisation, on note un fort impact du webinaire sur la connaissance de leur existence : passage de 97% de réponses négatives à 95% de réponses positives. Mais leur utilisation n'est que partielle (13% à 1 mois). Ceci peut être expliqué par le faible recul temporel à l'issue du webinaire et l'absence de mise à disposition de ces outils à destination des praticiens à l'issue du webinaire.

Au total, la nécessité d'une action de sensibilisation sur le sujet de l'allergie à l'amoxicilline auprès des professionnels de santé est présentée comme nécessaire par les pouvoirs publics et certaines sociétés savantes (34) (40) (42) (48). **L'impact du webinaire** a été fortement positif, avec une évolution importante des pratiques déclarées par les participants, avec une systématisation de l'interrogatoire en consultation et un meilleur recours à l'allergologue. On note également une amélioration du niveau de connaissances théoriques sur le sujet.

## C. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

### 1. Forces de l'étude

La force de notre étude est la parfaite intégration de notre action de sensibilisation à visée des médecins généralistes dans la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance, à l'échelle du territoire de l'arc alpin.

En effet, à **l'échelle régionale**, l'aide indispensable du Centre Régional en Antibiothérapie Auvergne-Rhône-Alpes a permis une approche interprofessionnelle de notre action de sensibilisation, ainsi qu'une animation qualitative du webinaire. Le service médical de la Direction Régionale Auvergne-Rhône-Alpes de l'Assurance Maladie a été fondamental à la coordination, la diffusion et la réalisation de notre action de sensibilisation.

A **l'échelon local**, notre étude bénéficie de l'expertise d'acteurs majeurs, pouvant intervenir dans le parcours de soins des patients étiquetés allergiques à l'amoxicilline, à savoir des allergologues (Dr JACQUIER, Dr HUYNH, Dr PRALONG, Dr BOCQUET), des infectiologues (Dr DESTREM, Dr LESPRIT) et d'un médecin généraliste (Dr BAUDINO). Cette équipe est représentative des centres hospitaliers des trois départements de l'arc alpin (CHU Grenoble, CHMS, CHANGE).

Un autre atout de cette équipe multidisciplinaire et multicentrique est le niveau d'expertise apporté par chacun, en termes d'aide à la conception et de présentation du webinaire. Tous les cas cliniques et messages clés ont été validés par les protagonistes impliqués.

Un point essentiel de notre étude était de réaliser un webinaire qui soit utile à la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine générale. C'est pourquoi les cas étaient très pratiques, et traitaient de pathologies dont la prévalence est importante en médecine générale, comme l'exanthème maculo-papuleux et l'urticaire. Même s'il n'existe pas encore de recommandations officielles, un des objectifs du webinaire était d'apporter des éléments intéressants pour la pratique courante, tels que les scores de délabellisation qui permettent d'estimer un risque allergique. Le parcours de soins du patient suspecté d'être allergique à



l'amoxicilline a été détaillé selon le centre hospitalier local de référence. D'après l'enquête de satisfaction réalisée en post-webinaire immédiat par l'Assurance Maladie, 73% des participants avaient trouvé des réponses utiles dans le webinaire à leurs pratiques accordant une note de satisfaction de 8,5 sur 10 (Annexe 4).

Une autre force de notre étude est la très grande visibilité de notre webinaire, apportée par l'Assurance Maladie et le CRATB Auvergne-Rhône-Alpes. La diffusion de l'invitation aux médecins installés par le service communication de l'Assurance Maladie a permis une forte participation. Sur les 219 inscrits, il y a eu 136 spectateurs dont le temps de connexion moyen était de 54 minutes, pour un webinaire d'une heure environ. 84% des participants à l'enquête de satisfaction (Annexe 4) ont jugé cette durée idéale. Aucun spectateur n'a jugé le webinaire trop long. D'après les données fournies par l'Assurance Maladie, le précédent webinaire sur les pneumopathies avait rassemblé une soixantaine de spectateurs en direct, à l'échelle de la région Auvergne-Rhône-Alpes. La possibilité de visionnage du webinaire a posteriori sur la chaîne YouTube DRSM-Aura ou du site du CRATB Auvergne Rhône Alpes contribuent à la forte visibilité de notre travail. Le webinaire a été visionné 657 fois sur la chaîne YouTube, ce qui en fait le deuxième webinaire le plus vu de la chaîne YouTube DRSM-Aura. Enfin, l'important nombre de questions posées (33 au total) et les retours positifs en commentaires viennent corroborer cette adhésion importante à notre action de sensibilisation.

Cette adhésion a probablement été permise par le caractère innovant du format de webinaire. Ce dernier qui s'appuyait pour chaque cas clinique sur un couple interne/spécialiste, a été favorablement reçu, puisque 94% des 67 participants à l'enquête de satisfaction de l'Assurance Maladie ont trouvé cette association pertinente (Annexe 4). Le format de dossiers progressifs et interactifs des cas cliniques était pertinent également, avec la possibilité de questions/réponses. Nous n'avons pas retrouvé d'étude similaire évaluant la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline avant et après action de sensibilisation. Les Dr Joly (48) et Dutitre (48), dans leur recueil de thèse, soulignent l'importance de sensibiliser les omnipraticiens à réaliser un bilan allergologique en cas de suspicion d'allergie à l'amoxicilline.

Une autre force de l'étude est la conception des questionnaires, à partir du modèle reconnu de Kirkpatrick. Ce dernier permet d'évaluer selon quatre niveaux la qualité d'une formation. Nos questionnaires ont permis d'évaluer trois des quatre

niveaux de ce modèle. Tout d'abord, la satisfaction vis à vis de la formation a été recueillie par notre questionnaire post-webinaire (Annexe 3). Ceci constitue le premier niveau du modèle de Kirkpatrick. Le deuxième niveau est l'évaluation des apprentissages, qui a été appréciée dans notre étude, en comparant les réponses aux questions de connaissances avant/après webinaire (Questions 3, 4, 6, 7, 8, 9). Enfin, l'évaluation des comportements en conditions de travail, qui constitue le troisième niveau du modèle, a pu être déterminée en comparant la modification des compétences acquises avant/après webinaire (Questions 1, 2, 5).

## 2. Limites de l'étude

Malgré tout, plusieurs biais peuvent être mis en évidence dans notre étude.

En premier lieu, il existe un **biais de sélection**, puisque le recrutement était basé sur le volontariat. L'accès au webinaire n'était pas obligatoire. Nos résultats peuvent en partie être expliqués par le manque ressenti de connaissances des participants sur le sujet.

Autre limite de notre étude, est la différence entre le **nombre d'inscrits** au webinaire (219) et le **nombre de questionnaires totaux** obtenus (102 pour le pré-webinaire, 52 pour le post-webinaire). Une explication potentielle pourrait venir de la disposition de l'invitation au webinaire de l'Assurance Maladie. Lorsque les participants s'inscrivaient pour le webinaire, ils n'avaient pas la possibilité de s'inscrire immédiatement à notre premier questionnaire, une seconde manipulation était nécessaire. Ensuite, les questionnaires post-webinaires ont été directement recueillis par les thésards, en sollicitant les participants par mail. On peut souligner l'importance de l'Assurance Maladie pour appuyer le recueil de données.

À propos de notre **méthode d'évaluation des connaissances et pratiques** avant/après webinaire, inspirée du modèle de Kirkpatrick, nous n'avons pas pu évaluer les résultats à long terme. Ces derniers correspondent au quatrième et dernier niveau de ce modèle. Il aurait fallu générer des indicateurs ou autres éléments factuels de performance, à distance du webinaire. Ceci n'était pas réalisable dans le cadre de cette thèse et nécessitait d'autres moyens. Ensuite, les questions s'intéressant aux pratiques et connaissances des médecins généralistes, dans chaque questionnaire, étaient au nombre de neuf. Dans la littérature, dans les formations pédagogiques, les

modèles d'évaluation des connaissances portent généralement sur plus d'une quarantaine de questions (56).

De plus, on note une erreur dans la conception du questionnaire pré-webinaire. Certaines questions (Annexe 2, Questions 3, 6, 7, 8, 9) n'étaient pas à réponses obligatoires. C'est pourquoi, les effectifs obtenus différaient de ceux attendus. Cette erreur de conception a été corrigée dans le questionnaire post-webinaire.

Enfin, dans le **contexte médico-démographique** actuel, il faut souligner le **manque de médecins allergologues**. C'est la principale cause retrouvée dans nos questionnaires pour expliquer les difficultés de prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline. Le manque d'effectifs concerne également les médecins traitants. La délabellisation des fausses allergies aux antibiotiques peut rapidement passer au second plan, notamment en consultation de soins non programmés, chez le patient sans médecin traitant.

## **D. PERSPECTIVES**

Aujourd'hui, face à l'enjeu de santé publique qu'est l'allergie déclarée à l'amoxicilline, de nombreuses actions peuvent être envisagées.

Si à l'issue du webinaire, une synthèse des modalités de prise en charge du patient déclaré allergique a été souhaitée par les participants, l'exercice n'a pas été réalisé. De plus, l'absence de recommandations officielles à ce jour rend difficile la création d'un document opposable. Cela pourrait constituer néanmoins un travail complémentaire.

La méthode d'évaluation par mesure des changements des pratiques a représenté un certain travail pour être mise en œuvre, mais représente une approche nouvelle des évaluations de la formation. Une mesure de son impact à distance pourrait être réalisée si ce type d'action était faite à une échelle plus large.

Si le médecin généraliste, au cœur du système de santé français, joue un rôle essentiel dans la coordination et l'orientation du patient allergique, les données démographiques médicales actuelles ne sont pas en faveur d'un accès aisé aux allergologues. Face à cette problématique, des solutions de télé-expertises ont été développées à l'échelle locale. Ces dernières peuvent être un moyen rapide d'accès à un avis allergologique et faciliter le parcours de soin du patient.

Enfin, un travail de prévention et d'éducation à destination des patients serait souhaitable pour favoriser l'adhésion aux soins et à la démarche de juste labellisation.

THÈSE SOUTENUE PAR : Gauvain GUILLEMINOT et Robert YOG

TITRE : ALLERGIE À L'AMOXICILLINE EN MÉDECINE DE VILLE : ÉLABORATION D'UN WEBINAIRE SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DÉCLARÉS ALLERGIQUES À L'AMOXICILLINE, AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE L'ARC ALPIN, ET ÉVALUATION DE SON IMPACT VIA L'ANALYSE DES PRATIQUES ET DES CONNAISSANCES AVANT/APRÈS WEBINAIRE

### CONCLUSION :

Aujourd'hui, en France, 10% de la population se déclare allergique à l'amoxicilline. En réalité, seul un patient sur dix l'est réellement. Or l'amoxicilline est l'antibiotique de premier recours dans de nombreuses situations cliniques. La prescription de molécules alternatives en contexte d'allergie déclarée, est à l'origine de conséquences individuelles et collectives majeures. Parmi celles-ci, l'antibiorésistance est définie par la Commission Européenne en 2022 comme l'une des trois menaces sanitaires prioritaires. La lutte contre l'étiquette allergique aux  $\beta$ -lactamines est l'un des enjeux définis par cette commission. De par son rôle central dans le système de soins primaires, le médecin généraliste est fréquemment confronté à des situations récentes ou anciennes, évocatrices d'allergie à l'amoxicilline.

Dans l'optique de sensibiliser au bon usage des antibiotiques, et plus précisément à la problématique de la juste labélisation des allergies à l'amoxicilline, notre étude a consisté, après élaboration d'un webinaire, à analyser son impact sur les pratiques et connaissances des participants. Le webinaire, élaboré en partenariat avec les allergologues de l'arc alpin, le CRATB Auvergne Rhône Alpes et l'Assurance Maladie, portait sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline et s'adressait aux médecins généralistes de l'arc alpin.

Dans notre étude, 102 médecins généralistes ont participé à l'enquête, et 87,3% d'entre eux déclarent avoir des difficultés dans la prise en charge des patients étiquetés allergiques à l'amoxicilline. Au terme de notre travail, ils rapportent une meilleure maîtrise du sujet, avec une diminution des freins ressentis de plus de 25%. Sur les pratiques des médecins généralistes, à l'issue du webinaire, nous avons constaté une amélioration de 23,9% du recours à l'allergologue, face à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline. L'interrogatoire du patient allergique, déjà réalisé dans 79,4% des cas, tend à être amélioré à hauteur de 98,1%, après notre webinaire. Sur les connaissances théoriques, l'impact du webinaire a été également bénéfique, avec une amélioration des connaissances sur les sujets des hypersensibilités immédiates (+28,9%), des hypersensibilités retardées (+27,3%), des allergies croisées (+33,9%) et de la connaissance des outils de dé-labélisation (+93,3%). Ces derniers sont un levier d'action important pour convaincre les patients d'investir. En effet, dans notre étude, la réticence des patients est évoquée comme difficulté par plus d'1/4 des généralistes.

Ce travail collaboratif entre internes de médecine générale, allergologues, infectiologues et médecins de santé publique, a permis une approche multidisciplinaire, qui a contribué à la pertinence de cette intervention auprès des omnipraticiens. Malgré la forte adhésion à la problématique, il existe encore de nombreuses difficultés de terrain et parmi elles, l'absence de recommandations standardisées et la difficulté d'accès à la consultation d'allergologie. En effet, l'élaboration d'un travail de synthèse à destination des praticiens a été souhaitée par de nombreux participants. Des solutions de téléexpertises ont été développées à l'échelle locale, pouvant être un moyen d'accès rapide à un avis allergologique et faciliter le parcours de soin du patient. Le travail de sensibilisation doit se poursuivre et, à l'image de notre travail, d'autres initiatives loco-régionales pourraient être envisagées auprès des généralistes. De même, un travail de prévention et d'éducation à destination des patients, serait souhaitable pour favoriser l'adhésion aux soins et à la démarche de délabellisation.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

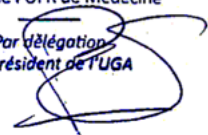
Grenoble, le : 13/02/24

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine

Par délégué  
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI



LE PRÉSIDENT DU JURY



Pr Patrick IMBERT

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Pierre Joly. Recherche et santé. Dossier:Les maladies infectieuses, une éternelle mutation. janv 2000;13.
2. ANSM. état des lieux sur la substance active amoxicilline. 2016 mars.
3. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 12 déc 2019;381(24):2338-51.
4. Kévin Bayonne. Impact du recours aux antibiotiques en élevage sur l'antibiorésistance dans l'environnement et pistes pour en assurer la maîtrise. 2023.
5. VIDAL. Amoxicilline - indications. 2023 déc.
6. Société de pathologie infectieuse de langue française. Infectiologie - Lettre d'information sur les antibiotiques. 2023 sept.
7. Antibio'Malin. L'antibiotique amoxicilline : indications, conseils, antibiorésistance. 2023.
8. Santé publique France. La France encore trop consommatrice d'antibiotiques. 2022 nov.
9. Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et prévention de l'antibiorésistance en France en 2021 : où en sommes-nous ? 2022 nov.
10. Santé publique France. Prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville : reprise en 2021. 2022 nov.
11. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. juin 2003;
12. Patricia Thelliez. L'allergie à la pénicilline : plus de peur que de mal ? In: VIDAL. 2020.
13. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull World Health Organ. 1968;
14. Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 186 Hypersensibilités et Allergies Respiratoire. 2023.
15. Dubois JP, Nicolas JF, Vial T. Dossier hypersensibilité aux médicaments. 2015 sept. (La Revue du Praticien).
16. Société française de médecine d'urgence. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. 2016 juin.
17. Bourrain JL. Toxidermies. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 nov 2019;
18. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haachtela T, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie : Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 1 mars 2004;44.
19. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Allergie aux bêta-lactamines. 2014 mars. (Info antibio N°43).

20. Mabilat C, Gros MF, Van Belkum A, Trubiano JA, Blumenthal KG, Romano A, et al. Improving antimicrobial stewardship with penicillin allergy testing: a review of current practices and unmet needs. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 1 déc 2022;
21. Maniu CM, Buss G, Feldmeyer L, Spertini F, Ribì C. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée. *Rev Med Suisse*. 17 avr 2013;
22. Martin K. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance. 2020 nov.
23. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. févr 2011;
24. Masson E. Item 181 – Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. EM-Consulte.
25. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. mai 2012;
26. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Current Allergy and Asthma Reports*. mars 2016;
27. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;
28. Fernandez J, Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N. Classifying cephalosporins: from generation to cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 1 août 2021;21(4):346-54.
29. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol*. sept 1996;98(3):671-7.
30. Saira B, Chaudhry. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity - PMC. sept 2019;
31. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 12 janv 2019;183-98.
32. National Clinical Guideline Centre (UK). Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.
33. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. juin 2020;75(6):1300-15.
34. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. févr 2020;75(2):273-88.
35. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *The Lancet*. janv 2019;393(10167):183-98.
36. Huang KHG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 18 juin 2018;67(1):27-33.

37. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2018;66(3):329-36.
38. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. 27 juin 2018;k2400.
39. Health Emergency Preparedness and Response Authority. HEALTH UNION: Identifying top 3 priority health threats - European Commission. 2022.
40. Ministère des Solidarités et de la Santé. strategie\_nationale 2022-2025 prévention des infections et de l'antibiorésistance. 2022.
41. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014;
42. Communication de la Commission — Lignes directrices de l'UE pour une utilisation prudente des antimicrobiens en santé humaine. 2017.
43. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 1 mai 2020;180(5):745-52.
44. Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, et al. Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 17 juill 2023;
45. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 28 déc 2023;all.15996.
46. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-61.
47. Dutitre-Patrao C. L'allergie à la pénicilline, attitude pratique et conséquences : enquête auprès des médecins généralistes de la Somme. 29 sept 2016;
48. Joly A. 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. 2021.
49. Reichel A, Röding K, Stoevesandt J, Trautmann A. De-labelling antibiotic allergy through five key questions. *Clin Exp Allergy*. avr 2020;50(4):532-5.
50. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *ALS*. 1 janv 2022;6(01):33-41.
51. Webinaire sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=2xifusBdtw>
52. CRATB. CRATB. 2023. Replay du webinaire "Aide à la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine de ville ". Disponible sur: <https://cratb-aura.fr/2023/12/11/replay-du-webinaire-aide-a-la-prise-en-charge-des-patients-declares-allergiques-a-lamoxicilline-en-medecine-de-ville/>



53. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. sept 2015;3(5):815-6.
54. Vyles D, Chiu A, Routes J, Castells M, Phillips EJ, Kibicho J, et al. Antibiotic Use After Removal of Penicillin Allergy Label. *Pediatrics*. 1 mai 2018;141(5):e20173466.
55. Pralong P, Jacquier JP. Quiz antibiotiques et allergies / effets indésirables [Internet]. 2022. Disponible sur: [https://cratb-ara-apps.chu-lyon.fr/quiz\\_allergies/](https://cratb-ara-apps.chu-lyon.fr/quiz_allergies/)
56. Bouvy T. Evaluer les acquis des étudiants à l'aide de QCM. 2016 mars.
57. Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. 2014.
58. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. avr 2014;69(4):420-37.

## ANNEXES

### A. ANNEXE N°1 : SCHÉMAS

Schéma 1 : Les hypersensibilités selon leur mécanisme : classification de Johansson et Coll (18).

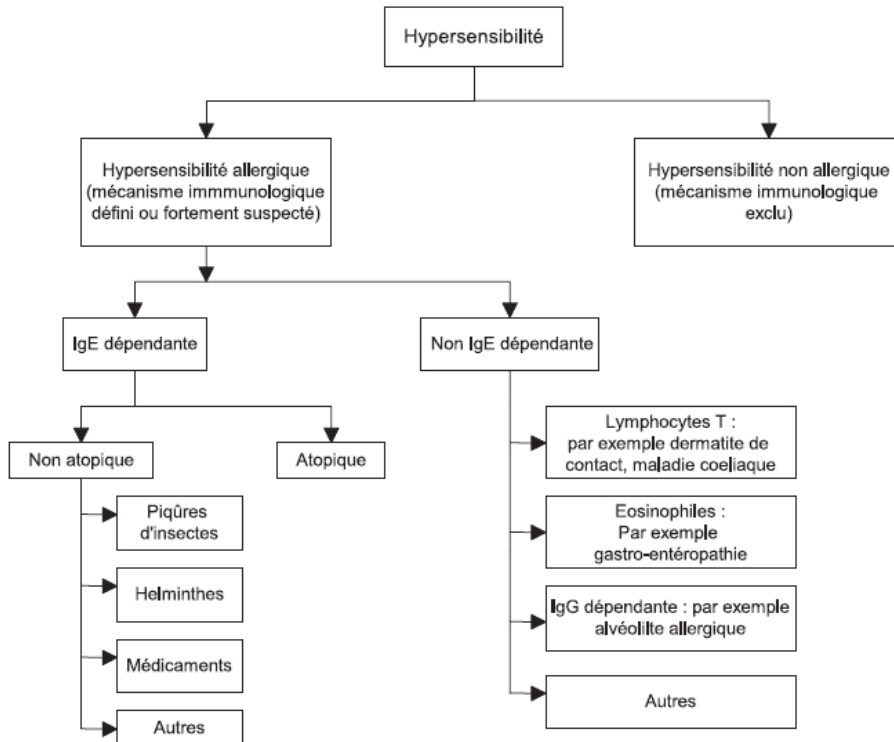


Schéma 2 : Classification des maladies allergiques et auto immunes selon Gell & Coombs (15).

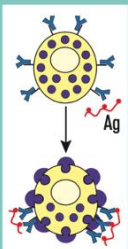
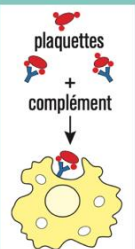
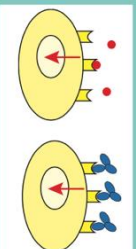
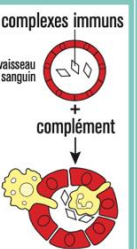
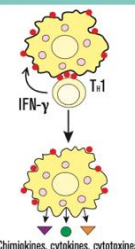
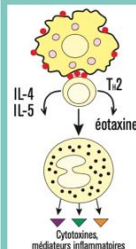
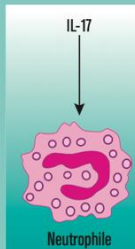
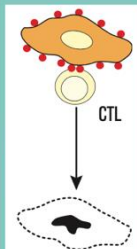
CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

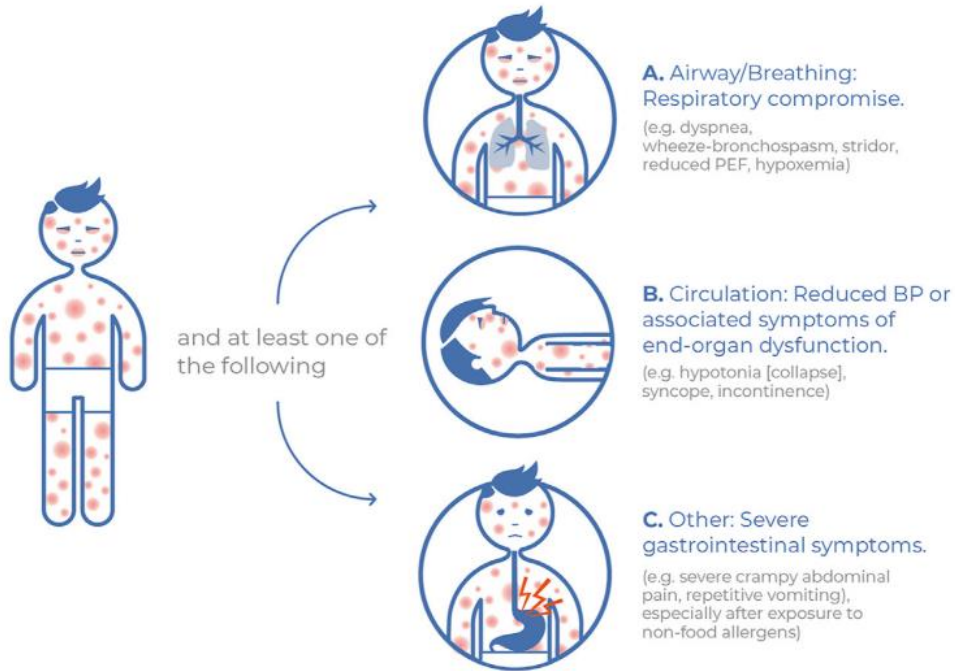
Schéma 3 : Symptomatologie dans l'hypersensibilité immédiate (16).

Symptômes et fréquence	
<b>Signes subjectifs prodromiques et autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensation de malaise, d'angoisse, de chaleur ou de mort imminente</li> <li>• Goût métallique dans la bouche</li> <li>• Prurit palmoplantaire</li> </ul>
<b>Signes cutanéomuqueux (84 % des cas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Érythème ou rash cutané</li> <li>• Éruption maculopapuleuse, urticaire superficielle</li> <li>• Urticaire profonde (angio-œdème), souvent mieux visible sur les zones où la peau est fine (paupières, oreilles)</li> <li>• Paresthésies de l'oropharynx</li> <li>• Œdème des lèvres, de la langue ou de la luette</li> <li>• Larmolement, hyperhémie conjonctivale</li> </ul>
<b>Signes cardiovasculaires (72 % des cas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachycardie, bradycardie (réflexe de Bezold-Jarisch), arythmie, palpitations</li> <li>• Hypotension, collapsus, choc, perte de connaissance</li> <li>• Douleur thoracique, troubles de la repolarisation</li> <li>• Troubles de conduction</li> <li>• Arrêt cardiaque</li> </ul>
<b>Signes respiratoires (68 % des cas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voies aériennes supérieures : rhinorrhée, congestion nasale, toux sèche, éternuements, prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrouement, dyspnée laryngée, stridor</li> <li>• Voies aériennes inférieures : polypnée ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, baisse du débit expiratoire de pointe, gêne thoracique, difficulté à parler</li> <li>• Cyanose, arrêt respiratoire</li> </ul>
<b>Signes digestifs (45 % des cas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, dysphagie</li> <li>• Régurgitations chez le nourrisson</li> </ul>
<b>Signes neurologiques (15 % des cas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confusion, modification du comportement, irritabilité, céphalées</li> <li>• Agitation, vertige</li> <li>• Somnolence, léthargie chez le nourrisson</li> <li>• Altération de la vigilance, convulsions</li> </ul>

**Schéma 4 : Définition de l'anaphylaxie selon les critères de Cardonna (22).**

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following **two criteria is fulfilled**

- 1 Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)



- 2 Acute onset of **hypotension\*** or **bronchospasm** or **laryngeal involvement** after exposure to a known or highly probable allergen for that patient (minutes to several hours), **even in the absence of typical skin involvement.**

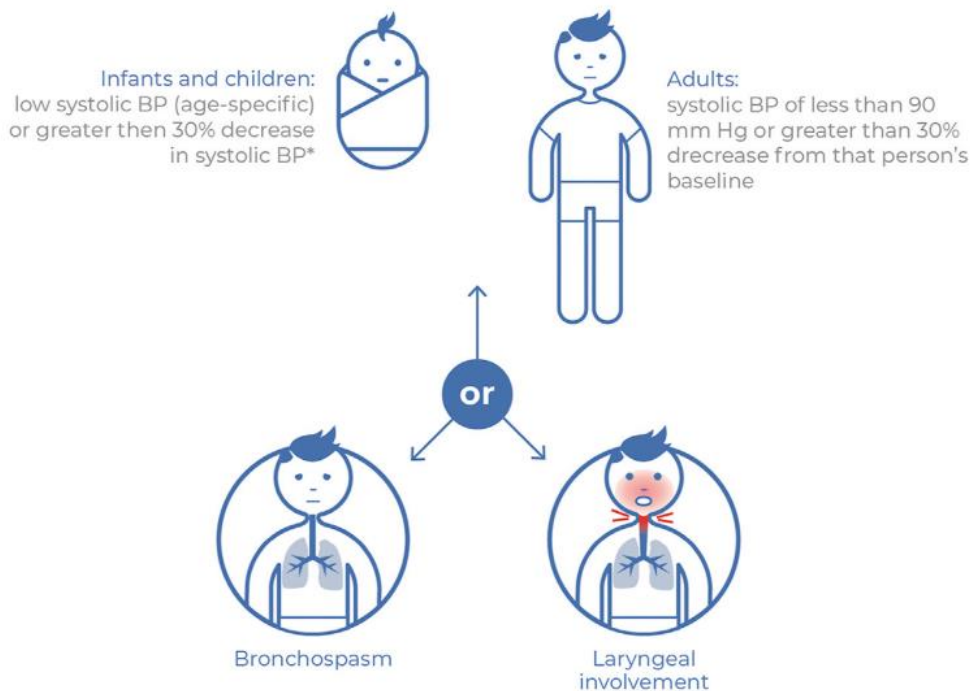


Schéma 5 : Sévérité de l'anaphylaxie selon Ring & Messmer (15).

TABLEAU. GRADES, SIGNES CLINIQUES	
SIGNES CLINIQUES	
Grade	Signes cliniques
Grade I	Signes cutanéomuqueux isolés
Mesures générales de prise en charge des accidents de grades II-IV	
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée Tachycardie Hypotension légère Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée Nausées
Grade III	Atteinte multiviscérale sévère Œdème de Quincke État de choc Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme Bronchospasme Trouble de conscience Vomissement, diarrhée
Grade IV	Arrêt cardio-circulatoire et/ou ventilatoire

Schéma 6 : Structures des bêta-lactamines et allergies croisées (31).

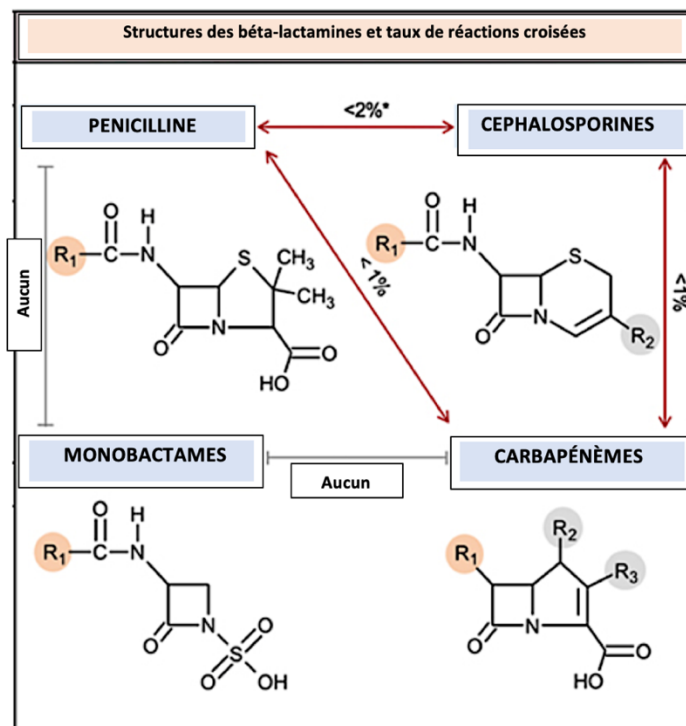


Schéma 7 : Mortalité attribuable à l'antibiorésistance en 2050 (57).

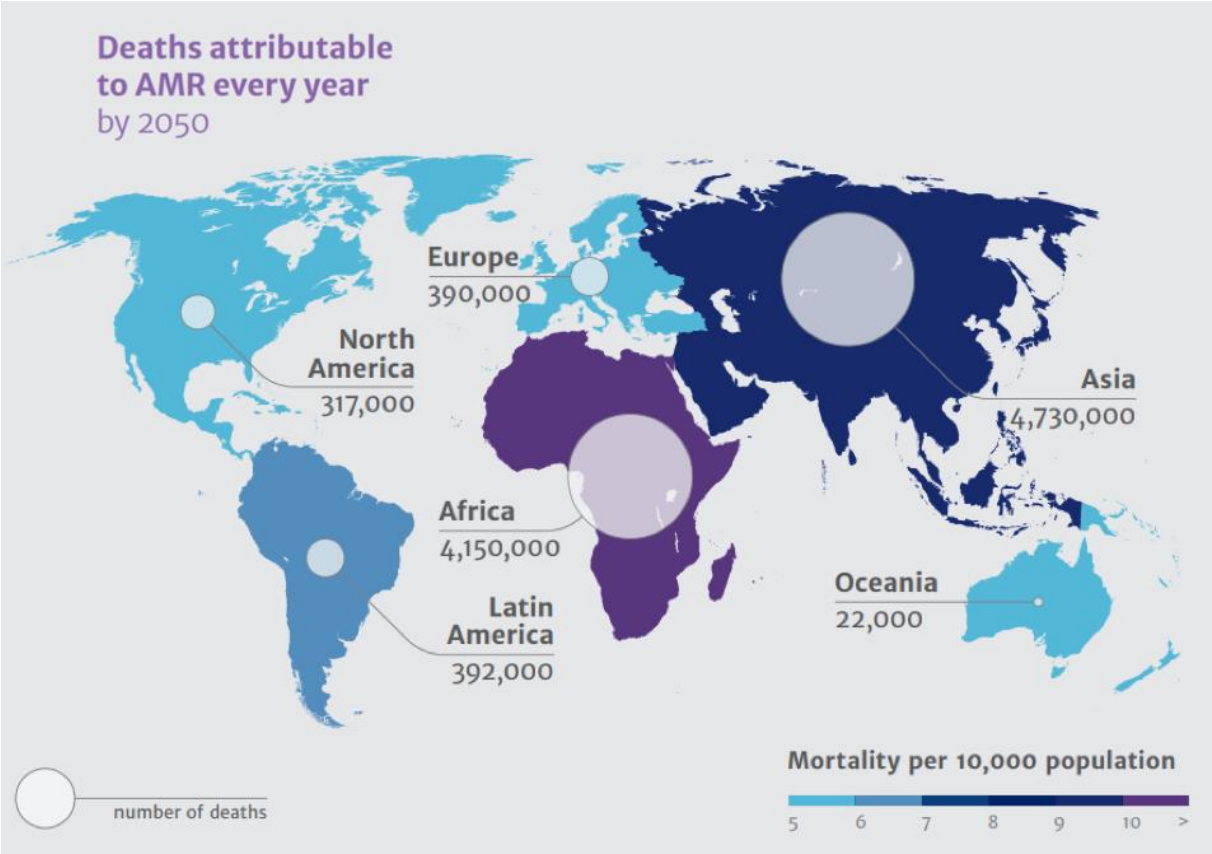


Schéma 8 : Le bilan allergologique (31)

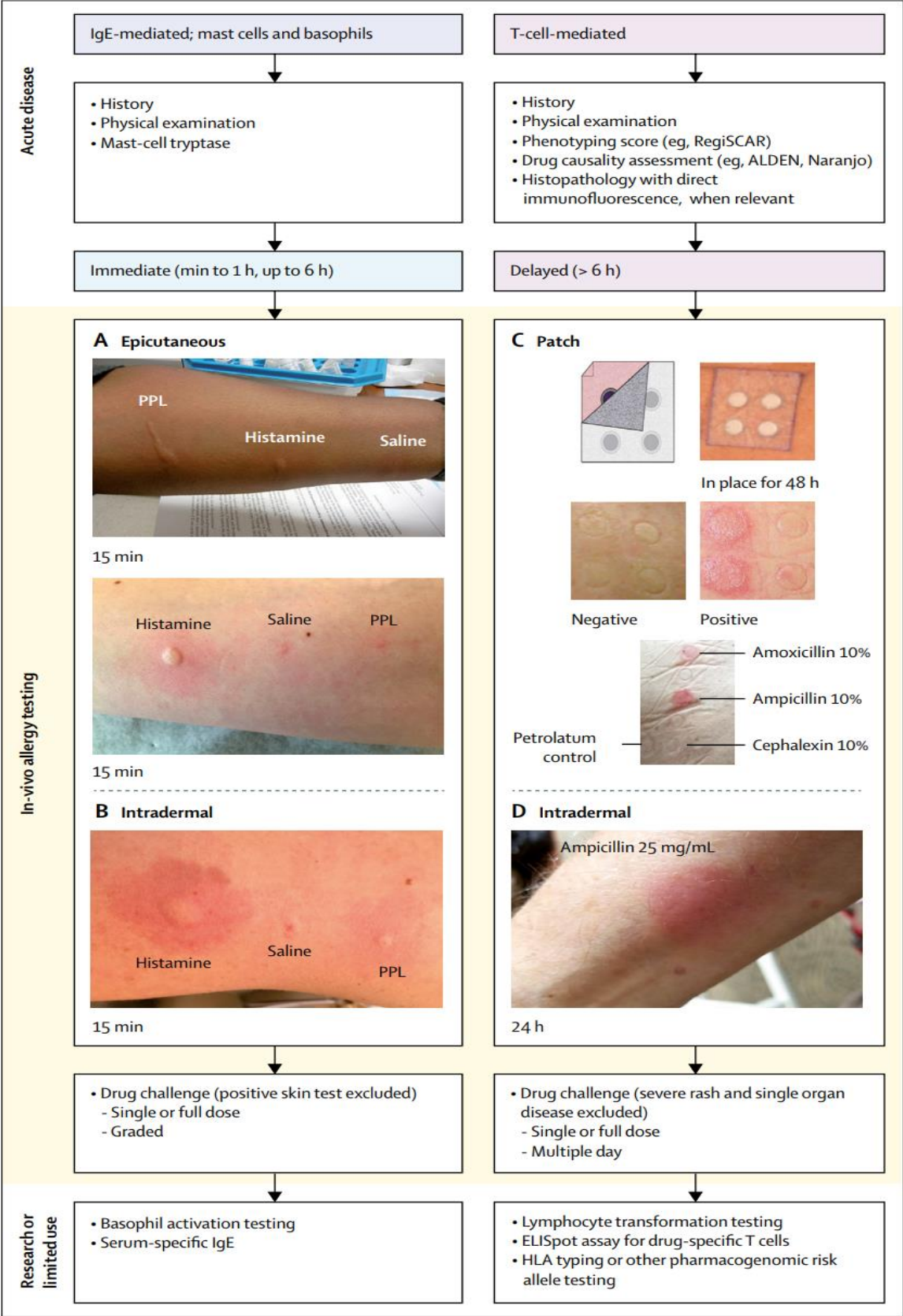
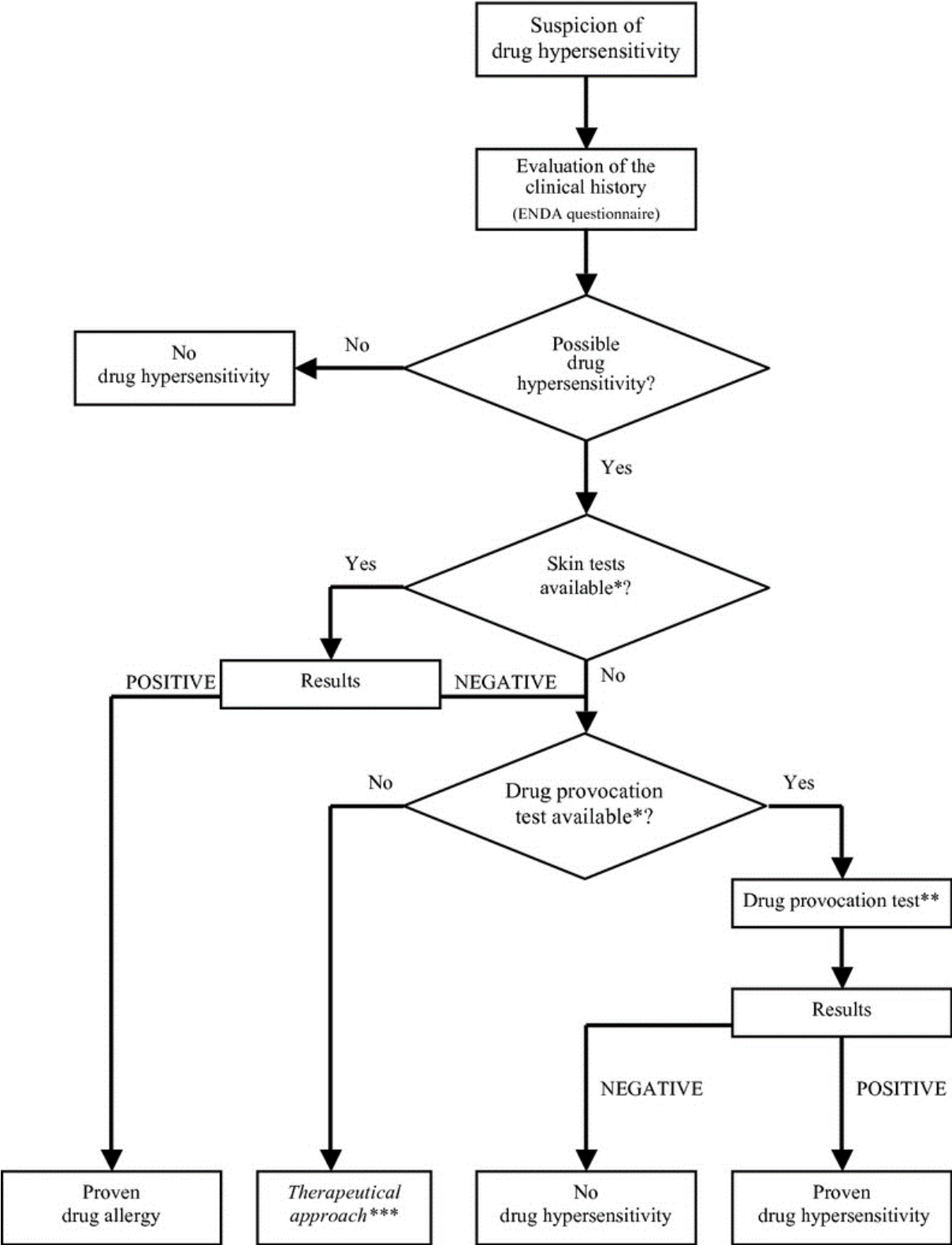


Schéma 9: Algorithme de prise en charge des hypersensibilité allergiques selon EEACI (58).





## **B. ANNEXE N°2 : QUESTIONNAIRE PRÉ--WEBINAIRE**

Bonjour à toutes et à tous,

Nous sommes Gauvain GUILLEMINOT et Robert YOG, deux internes de médecine générale de la faculté de médecine de Grenoble. Dans le cadre de notre thèse de fin d'étude, nous nous sommes intéressés à la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine de ville, par les médecins généralistes d'Isère, de Savoie et de Haute-Savoie.

Nous souhaiterions réaliser un état des lieux de vos pratiques et de vos connaissances concernant la prise en charge de ces patients, avant la réalisation du webinaire, élaboré et réalisé conjointement avec l'Assurance Maladie et le Centre Régional en Antibiothérapie Auvergne Rhône Alpes, ayant lieu le 30 novembre 2023 prochain.

Si vous acceptez de participer à ce premier questionnaire, nous prévoyons de vous solliciter à nouveau, après le webinaire, afin d'analyser vos pratiques et connaissances concernant la prise en charge de ces patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine de ville.

Nous vous remercions sincèrement, pour votre participation.

**Afin que nous puissions vous recontacter après le webinaire, pouvez-vous renseigner votre adresse mail ?**

**Concernant votre profil professionnel, vous êtes :**

- Généraliste installé
- Généraliste remplaçant
- Interne de médecine générale
- Médecin spécialiste ou autre

**Exercez-vous la médecine générale en ville (hors structure hospitalière) ?**

- Oui
- Non

**Exercez-vous vous la médecine générale en Isère, en Savoie ou en Haute-Savoie ?**

- Oui
- Non

**Êtes-vous une femme ou un homme ?**

- Une femme
- Un homme

**Pouvez-vous renseigner votre âge ?**

**Question 1 : Face à un patient déclaré allergique à l'amoxicilline, ressentez-vous des freins ou des difficultés dans la prise en charge ?**

- Oui
- Non

**Si OUI, lesquels (plusieurs choix possibles) ?**

- Maîtrise insuffisante du sujet
- Manque d'intérêt pour le sujet
- Interrogatoire chronophage
- Réticence de la part des patients à investiguer
- Difficulté d'accès à un avis allergologique
- Autres

**Question 2 : Hors motif de consultation principal, face à un antécédent d'allergie à l'amoxicilline dans le dossier, interrogez-vous le patient sur cet antécédent ?**

- Oui
- Non

**Question 3 : Connaissez-vous des scores prédictifs du risque d'allergie vraie aux pénicillines ?**

- Oui
- Non

**Si OUI, utilisez-vous en pratique courante des scores prédictifs du risque d'allergie vraie aux pénicillines ?**

- Oui
- Non

**Question 4 : Selon vous, face à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline, la réalisation d'un bilan allergologique vous paraît utile pour :**

- Affirmer l'allergie
- Infirmer l'allergie
- Les deux

**Question 5 : Face à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline, avez-vous recours à un avis allergologique ?**

- Oui, systématiquement, que la suspicion soit ancienne ou récente
- Oui, surtout quand la suspicion est récente
- Oui, surtout quand la suspicion est ancienne
- Non

**Question 6 : Les hypersensibilités immédiates aux  $\beta$ -lactamines, de type anaphylactique, peuvent survenir jusqu'à 12 heures après la première prise de l'antibiotique :**

- Vrai
- Faux

**Question 7 : Dans l'hypersensibilité retardée liée aux  $\beta$ -lactamines, les symptômes surviennent minimum 5 jours après le début du traitement**

- Vrai
- Faux

**Question 8 : Face à une allergie suspectée à l'amoxicilline, vous envisagez de prescrire une céphalosporine de 3ème génération, mais vous craignez une allergie croisée. Ce taux d'allergie croisée est estimé à 10% :**

- Vrai
- Faux

**Question 9 : Face à un patient déclarant un antécédent de réaction cutanée non grave, survenue après la prise d'amoxicilline, sans traitement médicamenteux requis lors de l'épisode et datant de plus de cinq ans. Vous pouvez estimer son risque d'allergie, grâce un score de stratification du risque le PEN-FAST. Calculé dans ce cas à 0/5.**

**Selon vous, cela correspond à un risque d'allergie à la pénicilline :**

- **< 1 %**

- 5 %

- 10 %

- 15 %

**Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades), je comprends que ma participation est entièrement basée sur le volontariat et que je suis libre de changer d'avis à n'importe quel moment \***

- Oui

- Non

Selon l'article 6 du RGPD, le protocole de l'étude a été validé par la CNIL conforme au formulaire DPO-MR-OO4.

### **C. ANNEXE N°3 : QUESTIONNAIRE POST-WEBINAIRE**

Bonjour à toutes et à tous,

Nous sommes Gouvain GUILLEMINOT et Robert YOG, deux internes de médecine générale de la faculté de médecine de Grenoble.

Dans le cadre de notre thèse de fin d'étude, nous avons élaboré et réalisé conjointement avec l'Assurance Maladie et le Centre Régional en Antibiothérapie Auvergne Rhône Alpes, un webinaire sur **la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine de ville, par les médecins généralistes d'Isère, de Savoie et de Haute-Savoie**, ayant eu lieu le **30 novembre 2023** dernier. Nous avons réalisé un premier **état des lieux de vos pratiques et de vos connaissances** concernant la prise en charge de ces patients, **avant** la réalisation du webinaire. Nous vous sollicitons à nouveau, pour faire un état des lieux de vos pratiques et de vos connaissances, après ce webinaire.

Nous vous remercions sincèrement, pour votre participation.

**Avez-vous participé ou visionné le webinaire du 30/11/23, sur la prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline, en médecine de ville, diffusé par l' Assurance Maladie et le CRATB ?**

- Oui
- Non

**A propos de ce webinaire, êtes-vous satisfait :**

	<b>Complètement</b>	<b>Partiellement</b>	<b>Pas du tout</b>
Du format : cas cliniques interactifs			
De la durée totale			
De la pertinence du contenu (par rapport à votre pratique)			

**Concernant votre profil professionnel, vous êtes :**

- Généraliste installé
- Généraliste remplaçant
- Interne de médecine générale
- Médecin spécialiste ou autre

**Exercez-vous la médecine générale en ville (hors structure hospitalière) ?**

- Oui
- Non

**Exercez-vous vous la médecine générale en Isère, en Savoie ou en Haute-Savoie ?**

- Oui
- Non

**Êtes-vous une femme ou un homme ?**

- Une femme
- Un homme

**Pouvez-vous renseigner votre âge ?**

**Question 1 : Depuis votre participation au webinaire, face à un patient déclaré allergique à l'amoxicilline, ressentez-vous des freins ou des difficultés dans la prise en charge ?**

- Oui
- Non

**Si OUI, lesquels (plusieurs choix possibles) ?**

- Maitrise insuffisante du sujet
- Manque d'intérêt pour le sujet
- Interrogatoire chronophage
- Réticence de la part des patients à investiguer
- Difficulté d'accès à un avis allergologique
- Autres

**Question 2 : Depuis votre participation au webinaire, hors motif de consultation principal, face à un antécédent d'allergie à l'amoxicilline dans le dossier, interrogez-vous le patient sur**

**cet antécédent ?**

- Oui
- Non

**Question 3 : Connaissez-vous des scores prédictifs du risque d'allergie vraie aux pénicillines ?**

- Oui
- Non

**Si OUI, avez-vous utilisé en pratique courante des scores prédictifs du risque d'allergie vraie aux pénicillines, depuis votre participation au webinaire ?**

- Oui
- Non

**Question 4 : Selon vous, face à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline, la réalisation d'un bilan allergologique vous paraît utile pour :**

- Affirmer l'allergie

- Infirmier l'allergie
- Les deux

**Question 5 : Depuis votre participation au webinaire, face à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline, avez-vous recours à un avis allergologique ?**

- Oui, systématiquement, que la suspicion soit ancienne ou récente
- Oui, surtout quand la suspicion est récente
- Oui, surtout quand la suspicion est ancienne
- Non

**Question 6 : Les hypersensibilités immédiates aux  $\beta$ -lactamines de type anaphylactique, peuvent survenir jusqu'à 12 heures après la prise de l'antibiotique :**

- Vrai
- Faux

**Question 7 : Dans l'hypersensibilité retardée liée aux  $\beta$ -lactamines les symptômes surviennent minimum 5 jours après le début du traitement :**

- Vrai
- Faux

**Question 8 : Face à une allergie suspectée à l'amoxicilline, vous envisagez de prescrire une céphalosporine de 3ème génération, mais vous craignez une allergie croisée. Ce taux d'allergie croisée est estimé à 10% :**

- Vrai
- Faux

**Question 9 : face à un patient déclarant un antécédent de réaction cutanée non grave, survenue après la prise d'amoxicilline, sans traitement médicamenteux requis lors de l'épisode et datant de plus de cinq ans. Vous pouvez estimer son risque d'allergie, grâce un score de stratification du risque le PEN-FAST. Calculé dans ce cas à 0/5.**

**Dans le cadre d'un score de PEN-FAST (score de délabélisation) établi à 0/5 pour un patient, vous pouvez estimer son risque d'allergie à la pénicilline à :**

- < 1 %

- 5 %

- 10 %

- 15 %

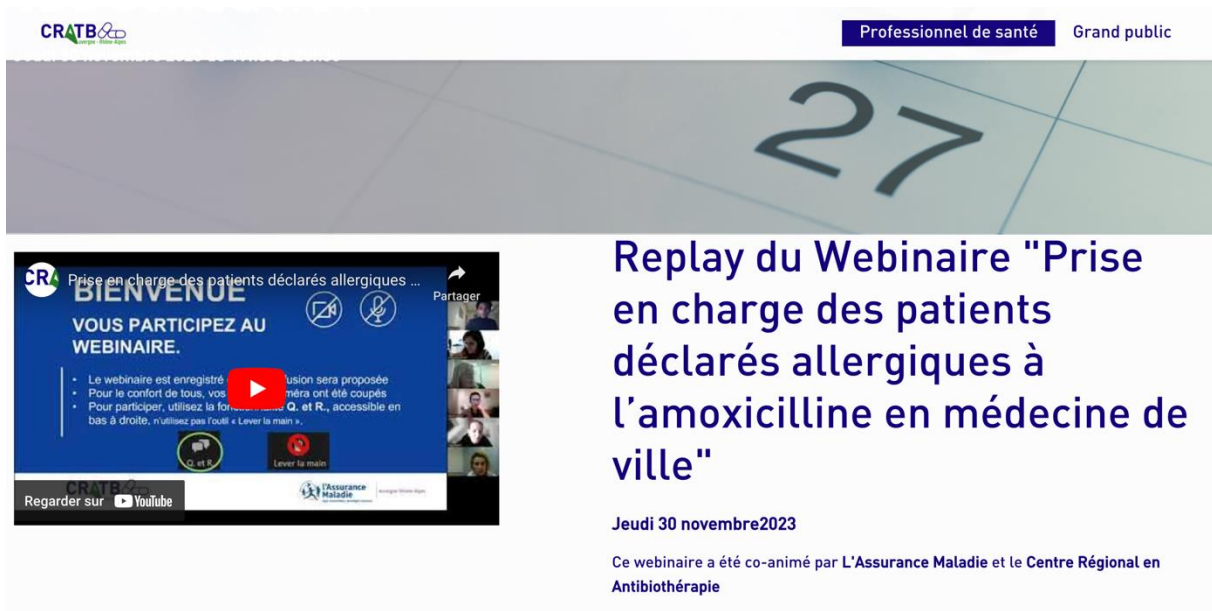
Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades), je comprends que ma participation est entièrement basée sur le volontariat et que je suis libre de changer d'avis à n'importe quel moment \*

- Oui

- Non

Selon l'article 6 du RGPD, le protocole de l'étude a été validé par la CNIL conforme au formulaire DPO-MR-004. Toutes les informations relatives à la participation à l'étude sont fournies en annexes.

#### D. ANNEXE N°4 : WEBINAIRE CRATB AUVERGNE RHÔNE ALPES



The screenshot shows a webinar replay interface. At the top left is the CRATB logo. At the top right, there are two buttons: 'Professionnel de santé' and 'Grand public'. The main content area features a large number '27' on a grid background. Below this is a video player with a blue overlay containing the following text: 'BIENVENUE VOUS PARTICIPEZ AU WEBINAIRE.' followed by a list of instructions: 'Le webinaire est enregistré', 'Pour le confort de tous, vos caméra ont été coupés', and 'Pour participer, utilisez la fonction Q. et R., accessible en bas à droite, n'utilisez pas l'outil « Lever la main ».' There are also icons for 'Partager', 'Q. et R.', and 'Lever la main'. At the bottom left of the video player, it says 'Regarder sur YouTube'. To the right of the video player, the title 'Replay du Webinaire "Prise en charge des patients déclarés allergiques à l'amoxicilline en médecine de ville"' is displayed in large blue font, followed by the date 'Jeudi 30 novembre 2023' and the text 'Ce webinaire a été co-animé par L'Assurance Maladie et le Centre Régional en Antibiothérapie'.

<https://cratb-aura.fr/2023/12/11/replay-du-webinaire-aide-a-la-prise-en-charge-des-patients-declares-allergiques-a-lamoxicilline-en-medecine-de-ville/>



## E. ANNEXE N°5 : ENQUÊTE DE SATISFACTION MENÉE PAR L'ASSURANCE MALADIE

L'enquête de satisfaction : 67 répondants

1. Ce webinaire a-t-il répondu à vos attentes ?  
Note de 8,5/10

2. La durée du webinaire était-elle satisfaisante ? (Choix unique)

67/67 (100)% répondu

Trop long 0/67 (0%)

Durée idéale 56/67 (84%)

Trop court 11/67 (16%)

3. Avez vous trouvé des réponses utiles à votre pratique dans ce webinaire ? (Choix unique)

66/67 (99)% répondu

Oui, complètement 48/66 (73%)

Oui mais j'ai toujours des interrogations 18/66 (27%)

Non, pas du tout 0/66 (0%)

4. Le format de participation conjointe d'internes et de séniors à ce webinaire vous a t'il paru pertinent ? (Choix unique)

67/67 (100)% répondu

Oui très pertinent 63/67 (94%)

Moyennement pertinent 4/67 (6%)

Pas du tout pertinent 0/67 (0%)

## SERMENT D'HIPPOCRATE

# *L*e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”