



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2013**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Les Allergies à la Pénicilline chez la femme enceinte**

*Etude rétrospective de décembre 2010 comparée à une étude prospective d'août à décembre 2012 à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille*

**Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2013 à 16 heures  
au Pôle Formation de la Faculté**

**Par Audrey BEAUGENDRE**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET  
Madame le Docteur Anne PREVOTAT**

**Directeurs de Thèse : Madame le Professeur Karine FAURE  
Monsieur le Docteur Bruno GRANDBASTIEN**

# ***TABLE DES MATIÈRES***

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 : MESURE DE L'ALLERGIE AU COURS DE LA GROSSESSE .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Généralités .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Définitions et mécanismes de l'allergie aux pénicillines .....</b>	<b>15</b>
2.1. Définitions.....	15
2.2. Mécanismes.....	17
2.2.1. Mécanismes liés à la molécule .....	17
2.2.2. Mécanismes liés à l'hôte.....	17
2.2.3. Classifications .....	18
<b>3. Epidémiologie .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Diagnostic de l'allergie.....</b>	<b>21</b>
4.1. Interrogatoire.....	22
4.2. Tests cutanés .....	22
4.3. Dosage des IgE spécifiques .....	23
4.4. Test de provocation.....	24
4.5. Tests en cours d'étude.....	24
4.6. Synthèse .....	25
<b>5. Enjeux du choix d'une molécule pendant la grossesse.....</b>	<b>26</b>
<b>6. Indications antibiotiques et grossesse .....</b>	<b>27</b>
6.1. Antibioprophylaxie .....	27
6.1.1. Le streptocoque du groupe B.....	28
6.1.2. La rupture prématurée des membranes.....	32
6.1.3. La menace d'accouchement prématuré .....	32
6.1.4. La césarienne.....	32
6.2. Infection et grossesse .....	33
<b>7. Tests allergiques pendant la grossesse.....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE 2 : ÉTUDES .....</b>	<b>35</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>36</b>
1.1. Contexte .....	36
1.2. Objectifs des études .....	36
1.2.1. Etude rétrospective : Évaluer la fréquence du phénomène .....	36
1.2.2. Etude prospective : Identification des patientes allergiques.....	36

---

<b>2. Matériels et Méthodes</b> .....	<b>37</b>
2.1. Etude rétrospective.....	37
2.1.1. <i>Type d'étude</i> .....	37
2.1.2. <i>Patientes</i> .....	37
2.1.3. <i>Étude des dossiers</i> .....	37
2.2. Etude prospective.....	38
2.2.1. <i>Type d'étude</i> .....	38
2.2.2. <i>Calcul du nombre de patientes nécessaire</i> .....	38
2.2.3. <i>Patientes</i> .....	38
2.2.4. <i>Questionnaire</i> .....	39
2.2.5. <i>Etude des dossiers</i> .....	39
2.2.6. <i>Classification</i> .....	40
2.2.7. <i>Analyse des réponses</i> .....	40
<b>3. Résultats</b> .....	<b>40</b>
3.1. Etude rétrospective.....	40
3.1.1. <i>Description de la population</i> .....	41
3.1.2. <i>Comparaison des dossiers obstétricaux et anesthésiques</i> .....	41
3.1.3. <i>Symptomatologie</i> .....	42
3.1.4. <i>Antibiothérapie</i> .....	42
3.2. Etude prospective.....	44
3.2.1. <i>Calcul de la taille de l'échantillon</i> .....	44
3.2.2. <i>Patientes</i> .....	44
3.2.2.1. <i>Description de la population</i> .....	45
3.2.2.2. <i>Antécédents d'atopie</i> .....	46
3.2.2.3. <i>Infection au streptocoque B</i> .....	46
3.2.3. <i>Antibiothérapie</i> .....	46
3.2.4. <i>Questionnaire</i> .....	49
3.2.4.1. <i>Début de l'allergie</i> .....	49
3.2.4.2. <i>Médicament incriminé</i> .....	49
3.2.4.3. <i>Symptomatologie</i> .....	50
3.2.4.4. <i>Délai d'apparition des manifestations allergiques</i> .....	51
3.2.4.5. <i>Traitement de l'épisode allergique</i> .....	51
3.2.4.6. <i>Accord pour une consultation allergologique</i> .....	52
3.2.5. <i>Comparaison des dossiers avec le questionnaire</i> .....	52

3.2.6.	<i>Classification de l'allergie</i> .....	54
3.2.7.	<i>Taux de réponses</i> .....	55
<b>4.</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>56</b>
4.1.	Discussion autour des principaux résultats .....	56
4.1.1.	<i>Prévalence de l'allergie</i> .....	56
4.1.2.	<i>Les discordances entre les dossiers</i> .....	56
4.1.3.	<i>Atopie et risque d'allergie</i> .....	57
4.1.4.	<i>Prévalence du streptocoque du groupe B</i> .....	57
4.1.5.	<i>Les résultats du questionnaire</i> .....	58
4.1.6.	<i>Evaluation du risque</i> .....	59
4.1.7.	<i>Nécessité de poursuivre par des tests allergologiques</i> .....	60
4.2.	Discussion autour de la méthodologie .....	61
4.3.	Limites de l'étude .....	61
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>63</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>66</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>78</b>
	<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>90</b>

# ***INTRODUCTION GÉNÉRALE***

L'allergie médicamenteuse est un problème rencontré quotidiennement par les praticiens. L'allergie à la pénicilline est la plus fréquente. Toutefois, ces allergies sont souvent surestimées. Ce diagnostic prive donc les patients d'une classe d'antibiotiques efficace, bien tolérée et peu onéreuse.

Dans le cadre de cette thèse, la population étudiée concerne les femmes enceintes. En effet, les pénicillines sont également les antibiotiques les plus utilisés pendant la grossesse du fait de leur tolérance et de leur innocuité pour le fœtus. De plus, la pénicilline G est utilisée comme antibioprofylaxie de l'infection néonatale à streptocoque B. En cas d'allergie avérée, la clindamycine ou l'érythromycine sont alors utilisées comme alternative thérapeutique mais les taux de résistance du streptocoque B à ces antibiotiques ne sont pas négligeables.

Cette thèse est organisée en deux parties.

La **première partie** reprend les définitions, les mécanismes, l'épidémiologie et le diagnostic de l'allergie aux pénicillines. Elle permet également de présenter les différentes indications de l'antibiothérapie spécifique à l'obstétrique.

La **deuxième partie** est consacrée aux deux études quantitatives descriptives réalisées à l'hôpital Jeanne de Flandre du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHRU).

La première étude est rétrospective et concerne les dossiers des accouchées de décembre 2010 à l'hôpital Jeanne de Flandre. Son objectif est d'estimer la fréquence des déclarations des allergies à la pénicilline.

La seconde étude est prospective sur une durée de quatre mois. Un questionnaire a été distribué en suite de couches aux patientes pour lesquelles la mention « allergie » était notée dans le dossier, le but étant d'identifier et de préciser cette allergie.

L'objectif de la thèse est d'établir un questionnaire discriminant, en éliminant les réactions cliniques peu compatibles avec un phénomène allergique et d'identifier ainsi les patientes ayant une forte probabilité de présenter une allergie vraie aux pénicillines. L'objectif secondaire est de déterminer la gravité de ces éventuelles allergies. La finalité du projet est de soumettre systématiquement ce questionnaire aux patientes en début de grossesse afin de déterminer précisément leur statut d'allergique ou non aux pénicillines et ainsi de leur donner la possibilité de recevoir un traitement par pénicilline s'il s'avère nécessaire.

***PARTIE 1 :  
MESURE DE L'ALLERGIE AU  
COURS DE LA GROSSESSE***

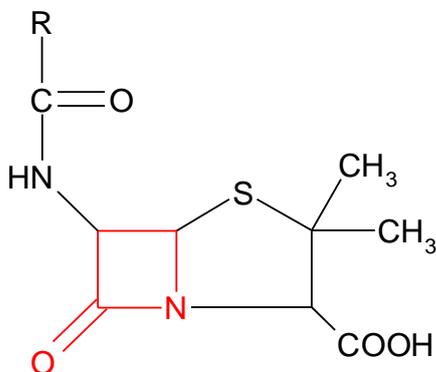
## 1. Généralités

C'est en 1928 qu'Alexander Fleming découvre le pouvoir bactéricide de la pénicilline [1]. Quelques années plus tard, Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain isolent la molécule, ce qui permet la fabrication du médicament [2]. Les travaux des trois chercheurs ont permis une révolution dans la prise en charge des maladies infectieuses [3]. Ils ont été récompensés par le prix Nobel de médecine en 1945. Près de soixante-dix ans plus tard, la pénicilline reste un traitement de référence pour de nombreuses infections.

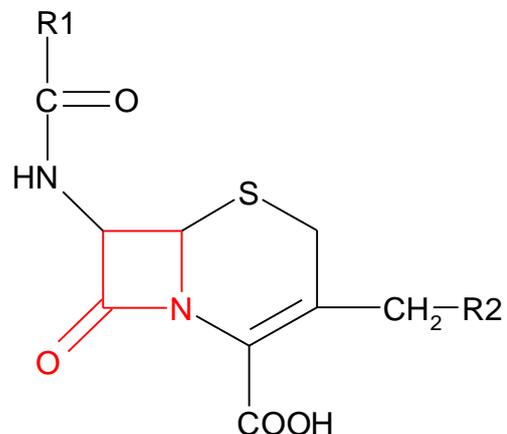
La pénicilline appartient au groupe d'antibiotiques des  $\beta$ lactamines qui sont les antibiotiques les plus prescrits [4-7]. Ce groupe représente près des deux tiers de la consommation en ambulatoire et la consommation des pénicillines représente plus de la moitié de la consommation d'antibiotique en France. Les pénicillines constituent ainsi la classe d'antibiotiques la plus utilisée à l'hôpital comme en ville [5, 7]. Les  $\beta$ lactamines comprennent : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes.

Ce groupe d'antibiotiques majeur est caractérisé par :

- *une structure de base commune* : le noyau  $\beta$ lactame (**Figure 1 et Figure 2**) ;
- *un mode d'action commun* : **inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne par fixation à la Protéine de Liaison aux Pénicillines (PLP) présente sur la membrane de nombreuses bactéries et entraînant la lyse de celles-ci** ;
- *des mécanismes de résistance bactérienne secondaires à ce mode d'action* (par exemples : les  $\beta$ lactamases détruisant le noyau  $\beta$ lactame ; modification de la cible de la pénicilline (PLP)...) [1].



**Figure 1 :** Molécule de Pénicilline



**Figure 2 :** Molécule de Céphalosporine

*En rouge le noyau  $\beta$ lactame*

## 2. Définitions et mécanismes de l'allergie aux pénicillines

Le médecin est confronté quotidiennement aux allergies ou aux intolérances médicamenteuses des patients. En effet, les allergies médicamenteuses sont fréquentes et peuvent atteindre plus de 10 % des sujets hospitalisés et 7 % de la population générale [8]. Pourtant, la preuve diagnostique allergologique n'est que rarement apportée [4, 9].

L'allergie aux  $\beta$ lactamines est la cause la plus fréquente d'allergie médicamenteuse [10]. Le plus souvent, cela a pour conséquence, l'éviction définitive de toutes les pénicillines [11] et leur substitution par un antibiotique de seconde intention qui peut être plus coûteux [12], moins efficace et moins bien toléré [9]. De plus, l'émergence de résistances bactériennes peuvent être favorisées [9]. Cette attitude d'éviction s'avère excessive puisqu'il a été montré que 80 à 85% des sujets étiquetés comme allergiques à la pénicilline pouvaient en fait recevoir un traitement par une pénicilline sans développer de réaction allergique [11]. Néanmoins, la réintroduction de pénicilline peut être responsable d'une réaction sévère d'où l'intérêt d'explorer l'allergie et sa gravité potentielle [9-14].

Ainsi un diagnostic précis de l'allergie aux pénicillines est indispensable, d'une part pour ne pas priver le patient d'une ou plusieurs molécules alors qu'il est tolérant et d'autre part, pour ne pas passer à côté d'une allergie véritable susceptible de mettre en jeu le pronostic vital lors de la réadministration du médicament [13].

### 2.1. Définitions

L'**atopie** est une susceptibilité anormale personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE en réponse à des antigènes naturels et à développer des symptômes typiques, comme l'asthme, la rhinoconjonctivite ou la dermatite [15-17].

L'**hypersensibilité** provoque des symptômes reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux [15, 16].

Les **allergènes** sont les antigènes stimulant une hypersensibilité dont la médiation est assurée par un mécanisme immunologique [15, 16].

L'**allergie** est une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. L'allergie peut être à médiation humorale ou cellulaire [15, 16].

L'**anaphylaxie** est une réaction d'hypersensibilité généralisée sévère menaçant le pronostic vital [15-17].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'**effet secondaire médicamenteux** comme « une réponse défavorable et inattendue à un médicament, survenant à des doses usuelles dans le cadre de la prophylaxie, du diagnostic ou du traitement d'une affection » [18]. Une définition plus précise est proposée par Edwards et Aronson : réaction déplaisante ou délétère résultant de la prise d'un médicament, qui conduit à craindre une future administration, et qui nécessite une prévention ou traitement spécifique, modification de la posologie ou l'arrêt du médicament [19].

L'**allergie médicamenteuse** est une réaction immunologique, à médiation humorale ou cellulaire, induite par une prise médicamenteuse [15, 16]. Ce sont donc des manifestations pathologiques liées à l'administration d'un médicament [20]. Elle peut être immédiate, tardive ou retardée. Toutes les autres réactions non immunologiques doivent être nommées hypersensibilité médicamenteuse **non** allergique [21].

Il existe plusieurs critères caractéristiques d'une réaction médicamenteuse [20, 22] :

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

## 2.2. Mécanismes

Du fait de leur faible poids moléculaire, les  $\beta$ lactamines peuvent induire une réponse immunologique à la fois humorale et cellulaire. Elles sont capables de provoquer tous les types de réactions immunologiques décrites par Gell et Coombs (*Tableau 1*). L'allergie médiée par les immunoglobulines E (IgE) est la forme la plus fréquente, et est responsable de réaction immédiate survenant dans l'heure suivant la prise médicamenteuse. Les réactions d'hypersensibilité retardées sont responsables de réactions plus tardives, dont le délai dépend du mécanisme mis en cause [23]. Les clones T comme les IgE spécifiques, des patients allergiques, reconnaissent le noyau  $\beta$ lactame autant que le reste de la molécule, ce qui explique l'hétérogénéité des réponses immunitaires [23-27].

Les manifestations cliniques de l'allergie médicamenteuse sont multiples, allant d'une simple urticaire au choc anaphylactique voire au décollement cutané et peuvent être mortelles. Les mécanismes en cause sont nombreux et sont liés à la fois aux propriétés chimiques du médicament et à l'hôte et ne sont pas encore totalement connus [9, 23].

### 2.2.1. Mécanismes liés à la molécule

Les pénicillines sont responsables d'un grand nombre de réactions allergiques à cause de la forte réactivité chimique du noyau  $\beta$ lactame et de ses dérivés [20]. C'est au cours du métabolisme de la pénicilline qu'apparaissent des composés intermédiaires réactifs, capables de se fixer sur des protéines, d'en changer la structure et de devenir ainsi immunogènes par production d'anticorps spécifiques. De plus, la pénicilline native peut aussi se fixer directement, sur des protéines comme les molécules HLA des cellules présentant l'antigène, d'en modifier la structure et de réactiver spécifiquement certains clones T spécifiques [9].

### 2.2.2. Mécanismes liés à l'hôte

Le risque de développer une hypersensibilité médicamenteuse est aussi dépendant de l'hôte lui-même et du niveau de stimulation de son système immunitaire au moment de l'administration du médicament [9].

Les réactions d'hypersensibilité peuvent être favorisées par la présence d'une pathologie. Par exemples : les patients atteints du VIH sont 10 à 100 fois plus touchés par les allergies médicamenteuses ; la probabilité de réactions cutanées aux pénicillines est augmentée parmi des patients atteints de la mononucléose infectieuse. En effet, l'infection virale peut changer l'état immunitaire de l'hôte. Le médicament impliqué peut être réadministré sans risque une fois l'infection virale résolue [28]. D'autres pathologies peuvent être concernées : leucémies, infections bactériennes... [11]. En ce qui concerne les antibiotiques, il n'existe pas de différence d'incidence des réactions secondaires aux médicaments entre hommes et femmes [29].

### 2.2.3. Classifications

La classification de Gell et Coombs (*Tableau 1*) distingue quatre types d'hypersensibilité [30]:

L'hypersensibilité de type I (mécanisme IgE dépendant). Immédiate, elle est la plus fréquente des quatre types d'allergies. Cette réponse immunitaire est liée à la production d'anticorps, les IgE. Les symptômes apparaissent très rapidement après l'exposition à l'allergène.

L'hypersensibilité de type II (mécanisme de cytotoxicité). La cytotoxicité est médiée par le complément, mettant en jeu des anticorps de type IgM et IgG, ce qui peut déclencher une réaction inflammatoire. La pénicilline se fixe sur les cellules circulantes et se comporte comme un allergène membranaire.

L'hypersensibilité de type III. Des complexes immuns antigène-anticorps se forment et se déposent sur la paroi des vaisseaux. Le complément est alors activé et déclenche également une réaction inflammatoire.

L'hypersensibilité de type IV (mécanisme à médiation cellulaire) correspond à l'hypersensibilité retardée dans laquelle les lymphocytes T libèrent des cytokines qui activent les macrophages et déclenchent alors une réaction inflammatoire. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la réintroduction de l'antigène. Il en existe quatre sous-types (IVa à IVd) selon le mécanisme d'activation.

**Tableau 1 :** Classification des réactions immunologiques provoquées par les antibiotiques [21, 23]

Classification de Gell et Coombs étendue	Type de réponse immunitaire	Caractéristiques physiopathologiques	Signes cliniques	Délai habituel d'apparition des symptômes (après le début du traitement)
<b>Type I</b>	IgE	Activation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique Œdème de Quincke Urticaire Bronchospasme	De quelques minutes à 1 heure après la dernière prise médicamenteuse
<b>Type II</b>	IgG et FcR*	Cytotoxicité dépendant du FcR	Cytopénie	5-15 jours
<b>Type III</b>	IgG ou IgM et Complément ou FcR	Dépôt de Complexe Immuns	Maladie Sérique Urticaire Vascularite Lupus induit	7-8 jours pour la maladie sérique 7-21 jours pour les vascularites
<b>Type IVa</b>	Th1 (INF $\gamma$ )	Activation des monocytes	Eczémas	5-21 jours
<b>Type IVb</b>	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthème maculopapuleux et bulleux	2-6 semaines pour le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS**)
<b>Type IVc</b>	Lymphocyte T (LT) cytotoxique	Lyse des kératinocytes médiée par les LT CD4 ou CD8	Exanthème maculopapuleux bulleux et pustuleux	< 2 jours pour l'érythème pigmenté fixé 7-21 jours pour le syndrome de Stevens-Johnson et Lyell
<b>Type IVd</b>	LT (IL-8/CXCL8)	Recrutement et activation des neutrophiles	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	< 2 jours

\* FcR : Récepteur membranaire cellulaire pour les immunoglobulines

\*\*DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Cette classification proposée il y a plus de 50 ans, est remise en cause par certains auteurs [31] du fait des nouvelles données dans le domaine immunologique. Néanmoins, elle est toujours utilisée. D'autres classifications existent. Par exemple, Levine [32] propose une classification se basant sur le délai entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes [11, 13]:

- Les réactions immédiates: apparaissent dans la première heure après la prise du médicament. Il s'agit d'urticaire, angioœdème et d'autres signes d'anaphylaxie (malaise, hypotension, bronchospasmes, trouble du rythme, signes digestifs...)
- Les réactions accélérées: entre la 1<sup>ère</sup> et 78<sup>ème</sup> heure, elles se manifestent aussi par une urticaire et une réaction anaphylactique.
- Les réactions retardées entre 7 et 8 jours. Ces réactions sont essentiellement cutanées mais peuvent être plus graves avec une néphrite interstitielle, anémie hémolytique, vascularité d'hypersensibilité par exemple.

Le risque de choc anaphylactique est particulièrement élevé pour les réactions de type immédiat y compris urticarienne, débutant en moins d'une heure après la prise du médicament et à un degré moindre, pour les réactions de type accéléré, débutant entre une heure et 72 heures [33].

L'hétérogénéité clinique des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse s'explique par la diversité des mécanismes immuno-pathogéniques impliqués [9].

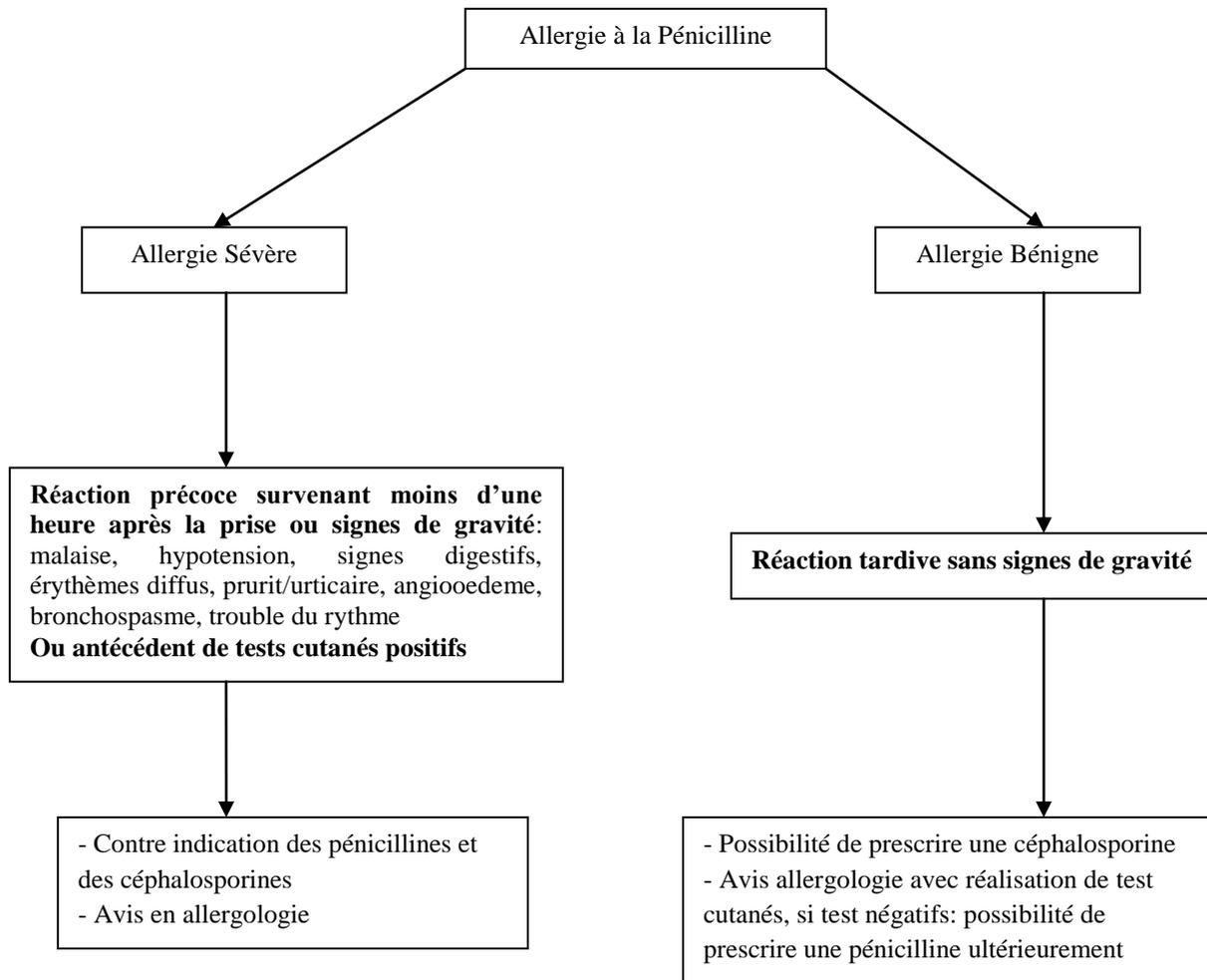
### 3. Epidémiologie

Les  $\beta$ lactamines et la pénicilline en particulier sont la principale cause d'accident allergique médicamenteux. Il est classiquement admis que près de 10% des sujets traités par les  $\beta$ lactamines rapportent des réactions suspectes allergiques. Ces réactions représentent ainsi 25 à 45% de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux présumés allergiques, devançant ainsi nettement toutes les autres classes médicamenteuses. Cependant il est actuellement démontré que plus de 80% des sujets présumés allergiques aux pénicillines ne le sont pas réellement [13].

L'allergie à la pénicilline concerne entre 0,7 et 10% des traitements [20], dont 0,02% d'anaphylaxie graves parfois fatales [23], et l'allergie aux céphalosporines est de 1 à 3% [34]. Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02%). Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération [34]. Il existerait une allergie croisée entre les différentes céphalosporines (dans 30 à 46% des cas) [35]. Le risque de réaction allergique aux céphalosporines est augmenté (de 4 à 8 fois) chez les allergiques aux pénicillines [36] et pour les patients présentant une allergie immédiate aux céphalosporines, une allergie croisée aux pénicillines est retrouvée dans 25% des cas [37].

On estime les réactions croisées entre pénicilline et céphalosporine dans 3 à 10% des cas [38]. Elles intéressent principalement les chaînes latérales et non le noyau  $\beta$ lactame. De ce fait, les céphalosporines de la première génération ont une allergie croisée modeste avec des pénicillines, mais l'allergie croisée est négligeable avec des céphalosporines deuxième et de troisième génération [39]. Donc, en dehors des cas d'allergie sévère aux pénicillines, la prescription de céphalosporine de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération est autorisée (**Figure 3**) [34, 40].

L'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est surestimée avec 80 à 90% des patients qui signalent une allergie sans l'être véritablement. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale.



**Figure 3 :** Allergie à la pénicilline et prise de céphalosporine [40]

#### 4. Diagnostic de l'allergie

Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si l'antibiotique est indispensable et/ou fréquemment prescrit, comme les  $\beta$ lactamines, un diagnostic de certitude doit être établi. Ce diagnostic permet de mettre en place des mesures de prévention [23]. En effet, si une allergie vraie est démontrée, une nouvelle administration du médicament suspect, ou de produit de structure proche, expose à un risque de récurrence grave [9]. La confirmation d'une hypersensibilité médicamenteuse est importante. Comme précisé lors du point précédent, la plupart des cas prétendus ne sont pas confirmés. Ainsi, deux tiers des patients,

qui consultent pour une réaction avec un diagnostic présumé d'allergie médicamenteuse, ne présentent pas d'hypersensibilité. Ces patients ont décrit des réactions mimant les symptômes d'une allergie mais sans le mécanisme allergique [23]. Il s'agit souvent de manifestations cutanées au cours d'un traitement antibiotique pour une infection des voies aériennes supérieures. Cela est particulièrement observé pour l'urticaire [41]. Il faut savoir évoquer les diagnostics différentiels (éruptions infectieuses). Par conséquent, le principe d'éviction simple n'est pas suffisant dans le cadre des  $\beta$ lactamines. Il doit par contre être appliqué jusqu'à la consultation spécialisée dans un centre de référence [23].

Les deux étapes menant à un diagnostic de certitude sont l'interrogatoire et la réalisation de tests, cutanés ou de provocation [10, 21, 23, 40, 42, 43].

#### 4.1. Interrogatoire

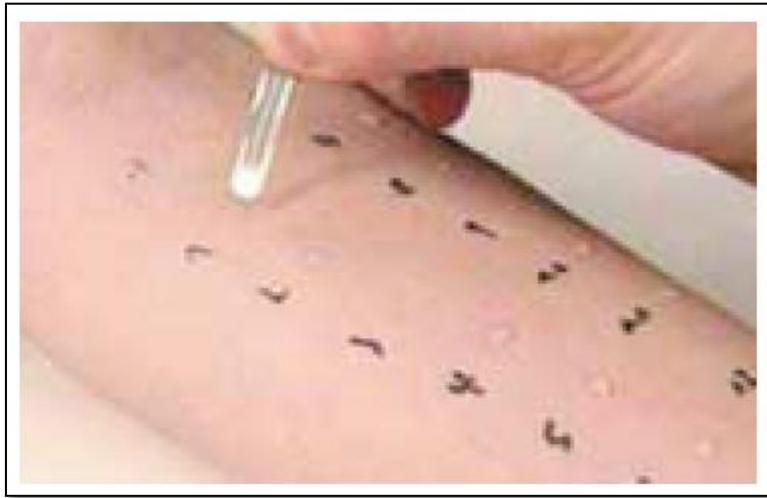
L'interrogatoire recherche des critères d'imputabilités intrinsèques, c'est-à-dire des mécanismes allergiques identifiés, les critères d'imputabilités extrinsèques étant la connaissance du médicament comme sensibilisant décrite par la littérature. Il permet donc de vérifier que l'histoire clinique soit compatible avec une allergie médicamenteuse. Il doit être minutieux et doit permettre une description précise de la symptomatologie, de la chronologie des symptômes et doit rechercher des signes de gravité [10, 34]. Ce point sera abordé lors de la deuxième partie de ce manuscrit.

Cependant, aussi minutieux soit-il, il ne permet que rarement de porter le diagnostic. La symptomatologie n'est pas spécifique. Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique et l'incapacité de trancher sur les seules données issues de l'interrogatoire, un bilan allergologique en centre spécialisé s'impose [10, 25, 44-48].

#### 4.2. Tests cutanés

Les tests cutanés recommandés quand la réaction a été immédiate et/ou sévère sont les *prick tests* et les tests intradermiques à lecture immédiate (**Figure 4**). Ils sont validés pour les pénicillines [28, 49]. La valeur diagnostique des *prick tests* et des intradermoréactions (IDR) à lecture immédiate est excellente, pour les  $\beta$ lactamines [50]. Ainsi, **tout test cutané à lecture immédiate positif est une contre-indication à la réintroduction de la molécule** [23, 28, 40, 42]. Environ 80 à 95 % des patients qui ont les antécédents d'allergie à la pénicilline auront

des tests cutanés négatifs [21, 34]. La limitation principale des tests cutanés est qu'ils prédisent uniquement les réactions médiées par les IgE [14].



**Figure 4 :** Réalisation de *prick tests* [14]

Lorsque ces tests sont négatifs, seuls les tests de provocation permettent de poser le diagnostic. Ils sont réalisés à distance (au moins un mois) de l'épisode et utilisent le médicament et la voie d'administration initiale mis en cause [23].

Pour les réactions retardées les tests utilisés sont les patch tests ou test épicutanés.

#### **4.3. Dosage des IgE spécifiques**

Le dosage des IgE spécifiques (ou RAST : *Radio-Allergo-Sorbent Test.*) aux pénicillines ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie, mais permet par contre, dans un contexte clinique évocateur, de préciser le mécanisme. L'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic [23, 25, 49, 51]. Ce dosage n'est ni assez sensible ni assez spécifique pour être fiable [38, 52, 53], sauf peut-être dans les chocs anaphylactiques [54]. Ces dosages ont pour principaux avantages d'être simples à réaliser [50]. La mesure devrait être limitée aux patients avec des antécédents de choc anaphylactique et des tests cutanés négatifs pour éviter un test de provocation. Des essais plus sensibles devraient être développés [55].

#### 4.4. Test de provocation

Les objectifs du test de provocation sont :

- d'éliminer la responsabilité du médicament devant une histoire clinique peu évocatrice d'allergie et d'autoriser la réintroduction de l'antibiotique ;
- d'exclure une réaction croisée entre les médicaments d'une même famille ;
- de prouver l'existence de la responsabilité du médicament quand l'histoire clinique est évocatrice mais les tests cutanés négatifs ;
- et de proposer une alternative thérapeutique si nécessaire [56-58].

Le test de provocation obéit à des règles générales strictes : il est indispensable que ce test soit réalisé sous surveillance hospitalière proche d'une unité de réanimation ou d'un secteur de soins intensifs en raison du risque de survenu d'un choc anaphylactique ou d'un asthme aigu grave [46, 56, 57]. Il est souvent la seule façon fiable d'établir un diagnostic, si les tests cutanés sont négatifs. Néanmoins, la négativité de ce test n'apporte aucune garantie pour la tolérance future du médicament [59].

#### 4.5. Tests en cours d'étude

Des tests biologiques sont en cours d'étude pour substituer aux tests de provocation et ainsi diminuer les risques pour les patients [25, 43, 60-62]. Pour l'instant, ils sont peu validés mais ils pourraient être une bonne alternative pour le diagnostic d'allergie [63].

Le test d'activation des basophiles semble être un test utile au diagnostic d'allergie médicamenteuse notamment aux  $\beta$ lactamines [25, 64].

La contribution de la cytométrie de flux au diagnostic d'une allergie médicamenteuse semble prometteuse, mais sa sensibilité pour les  $\beta$ lactamines reste faible, de l'ordre de 50 % [65].

Le test de prolifération lymphocytaire serait plus sensible que les tests cutanés et de même spécificité, mais réservé à quelques laboratoires spécialisés [54, 66].

D'autres tests in vitro (tests de la libération d'histamine ou des leucotriènes) sont théoriquement utilisables pour tous les médicaments et substances biologiques. Le test de dégranulation des basophiles n'est pas fiable, compte tenu du faible nombre de basophiles circulants [25, 64].

Ces tests *in vitro* posent des problèmes méthodologiques complexes qui ne les rendent réalisables que par des laboratoires équipés et bien entraînés [25, 43, 67]. Leur valeur diagnostique et prédictive est très variable d'une substance à une autre, d'un test à un autre, pour une même substance et pour un même test, d'un laboratoire à un autre. Il a été montré pour les  $\beta$ lactamines, que la sensibilité et la spécificité des tests sont faibles, et que les tests ne permettent pas de distinguer les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité retardé de ceux ayant présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate [50].

En l'état actuel, ces tests ne sont pas validés et présentent un intérêt limité. Leurs principales indications pourraient être l'exploration des patients chez lesquels les autres tests ne peuvent pas être effectués, ne sont pas interprétables ou sont négatifs malgré une histoire clinique évocatrice [25, 60, 67].

#### 4.6. Synthèse

Les patientes, voire le médecin, attribuent souvent le terme « allergie » à des effets secondaires tels que des diarrhées ou des épigastralgies voire des mycoses vaginales. Ce diagnostic est même parfois posé par le médecin, sans faire détailler par la patiente la symptomatologie de l'effet secondaire. Les éruptions, souvent rapportées à une allergie médicamenteuse, peuvent être dues à la maladie elle-même [14]. Un des exemples les plus connus est l'éruption à la pénicilline lors d'une mononucléose infectieuse [11].

L'histoire naturelle d'allergie aux pénicillines indique que les patients peuvent perdre la sensibilité et devenir négatifs au fil du temps, mais le pourcentage est inconnu [49].

Les diverses étapes menant à un diagnostic de certitude [21, 23, 68] sont :

1. une histoire clinique compatible avec l'allergie médicamenteuse, après un interrogatoire minutieux
2. des tests cutanés positifs (validés pour les  $\beta$ lactamines)
3. ou un test de provocation positif. Ceux-ci ne sont réalisés que si les tests cutanés sont négatifs ou impossibles à réaliser et en l'absence de contre-indications.

La société européenne d'allergologie et d'immunologie clinique, *European Network for Drug Allergy* (ENDA), a réuni un groupe de travail multidisciplinaire de façon à

standardiser la prise en charge diagnostique des allergies. Un questionnaire des recommandations générales sur la pratique des tests cutanés ainsi que des recommandations sur la pratique des tests de provocation, notamment aux  $\beta$ lactames, ont été proposés [69, 70].

Jusqu'aux tests, le patient est considéré comme allergique à l'ensemble des  $\beta$ lactamines et les conseils d'éviction sont donnés, avec remise d'une carte d'identité de l'allergique. [21]. Néanmoins, il est nécessaire d'être prudent avant d'autoriser une réintroduction médicamenteuse lorsque l'histoire clinique est évocatrice d'une réaction IgE dépendante, même lorsque les tests cutanés ou le test de provocation sont négatifs. Un bilan de contrôle peut être proposé quelques semaines à quelques mois après le premier bilan [56].

## **5. Enjeux du choix d'une molécule pendant la grossesse**

Les échanges maternofoetaux sont effectués par un organe provisoire et spécifique à la grossesse, le placenta, qui constitue un lien indispensable entre la mère et le fœtus. Ses fonctions physiologiques sont multiples : échanges gazeux, transport de nutriments, élimination de métabolites, sécrétions hormonales et fonctions immunologiques. Le passage des médicaments peut s'effectuer par différents mécanismes comme le transfert passif dans le cadre des pénicillines, molécules de faible poids moléculaire. L'importance de ce transfert dépend de différents facteurs comme la surface d'échange, l'épaisseur de la membrane, ou le débit sanguin. La tendance physiologique est un accroissement des échanges à l'approche du terme [71].

Le choix thérapeutique est toujours un compromis entre efficacité et sécurité. Dans le cadre de la grossesse, l'évaluation du risque (notamment toxique et tératogène), sa gestion ainsi que l'appréciation du rapport bénéfice/risque, sont peu aisées [72]. En effet, pour des raisons éthiques indéniables, les essais thérapeutiques ne peuvent pas être réalisés chez la femme enceinte, à l'exception, évidemment, des essais concernant les pathologies gravidiques. Ainsi, l'impact fœtal reste souvent méconnu. Il existe peu d'études évaluant les taux de ces antibiotiques dans la circulation fœtale ou dans le liquide amniotique et les données disponibles sont plutôt décevantes [73, 74].

Devant ces difficultés, les laboratoires pharmaceutiques optent généralement pour la contre-indication ou la non-indication du médicament lors de la grossesse [75]. Le dictionnaire Vidal suit ces directives et conseille souvent l'abstention : « A éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables » [76]. Les recherches ne peuvent être entreprises qu'une fois le produit commercialisé [75].

Concernant les pénicillines, de nombreuses données de la littérature sont disponibles. Ce sont certainement les antibiotiques les plus sûrs et les mieux tolérés par le fœtus. Ainsi, selon le contexte physiopathologique, les pénicillines sont utilisées en première intention [75].

## **6. Indications antibiotiques et grossesse**

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus fréquemment prescrits pendant la grossesse. Le médecin doit évaluer à la fois l'efficacité de l'antibiotique pour traiter l'infection maternelle ainsi que la toxicité maternelle et/ou fœtale du médicament. De ce fait, lorsqu'il existe une contre-indication ou une allergie aux antibiotiques les plus usuels tels que les  $\beta$ lactamines, le médecin peut se trouver en difficulté. La prescription d'un antibiotique adapté à la grossesse reste donc un enjeu important [77].

### **6.1. Antibioprophylaxie**

L'antibioprophylaxie permet d'éviter l'infection materno-fœtale à terme. Elle consiste à administrer, en prévention, un antibiotique [78]. Elle a fait l'objet de recommandations en 2001 par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) [79] [actuellement Haute Autorité de Santé (HAS)] dans les circonstances obstétricales suivantes [80] :

- le portage sain du streptocoque du groupe B au voisinage du terme ;
- la bactériurie à streptocoque du groupe B en cours de grossesse ;
- un antécédent d'infection materno-fœtale à streptocoque du groupe B ;
- la présence d'une durée de rupture des membranes supérieure à 12 heures ;
- la fièvre maternelle et/ou la tachycardie fœtale en cours de travail ;
- en l'absence de prélèvement vaginal de dépistage du streptocoque du groupe B si un des facteurs de risque suivants est présent : l'accouchement survient avant la 37<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, la durée de rupture des membranes est supérieure à 12 heures ou la température maternelle est supérieure à 38°C au cours du travail.

En effet, l'infection maternofoetale est une des causes principales de morbidité et de mortalité en obstétrique [81]. Elle représente, dans les pays développés, entre 0,1% et 0,3% des naissances vivantes, tout terme confondu, et elle est responsable d'une mortalité de 5 à 20% [80]. Les deux principales bactéries responsables sont : *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli*. Elles sont retrouvées à des fréquences comprises respectivement entre 38 et 58 %, et 16 et 23 %.[82].

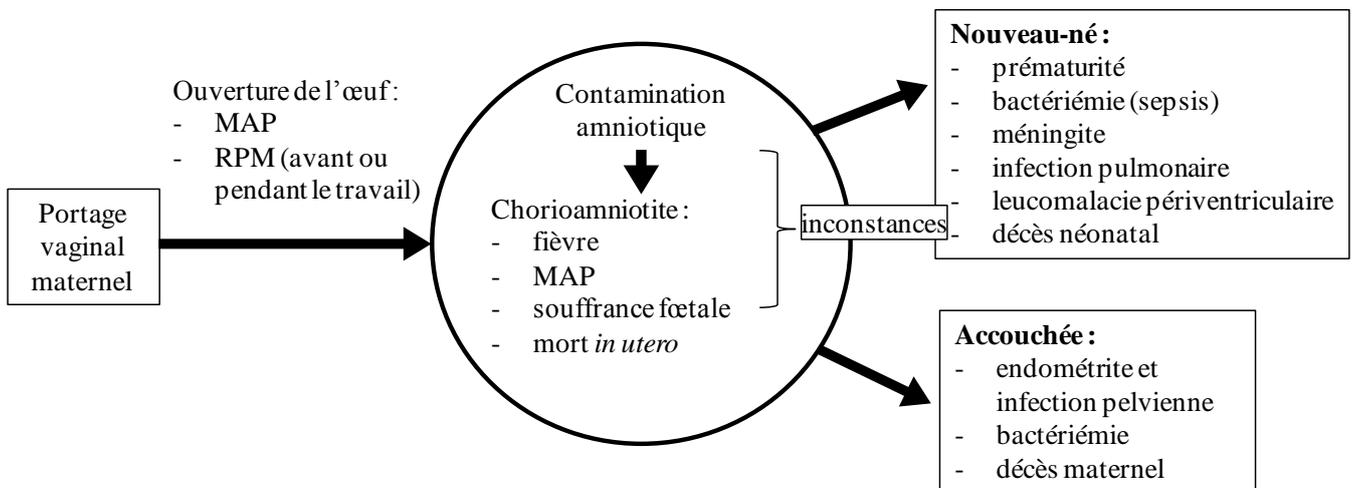
#### 6.1.1. Le streptocoque du groupe B

Le *streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B (**Figure 5**) est une bactérie commensale dont le réservoir naturel principal réside au niveau du tractus gastro-intestinal qui est généralement la source de la colonisation vaginale [83]. La prévalence en France du portage durant la grossesse est estimée de 10% à 20% [84-86]. Ce portage asymptomatique peut être chronique, transitoire ou intermittent [87]. Cette bactérie est habituellement peu pathogène chez la mère même si elle a été associée à des épisodes d'infections urinaires, génitales, de chorioamniotites et d'endométries du post-partum [88]. Le principal risque de ce portage est l'infection du nouveau-né puisque cette bactérie est la cause la plus fréquente de bactériémie ou de méningite néonatale précoce dans les pays développés [89-91].



**Figure 5** : Streptocoques du groupe B [92]

La transmission se fait soit par voie aérodigestive (par inhalation ou ingestion de liquide amniotique contaminé), soit lors du passage par la filière vaginale ou encore, très rarement, par voie hématogène [93]. Le taux de transmission de la mère colonisée au nouveau-né est en moyenne de 50 % et environ 1 à 2 % des nouveau-nés développeront une infection en l'absence d'antibioprophylaxie [94] (**Figure 6**). C'est pourquoi, le dépistage du portage du streptocoque du groupe B est conseillé entre la 34<sup>ème</sup> et 38<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée [79]. L'antibioprophylaxie perpartum permet une diminution de 70% de l'incidence des infections néonatales à streptocoque du groupe B [95].



Abréviations : MAP = Menace d'Accouchement Prématuro

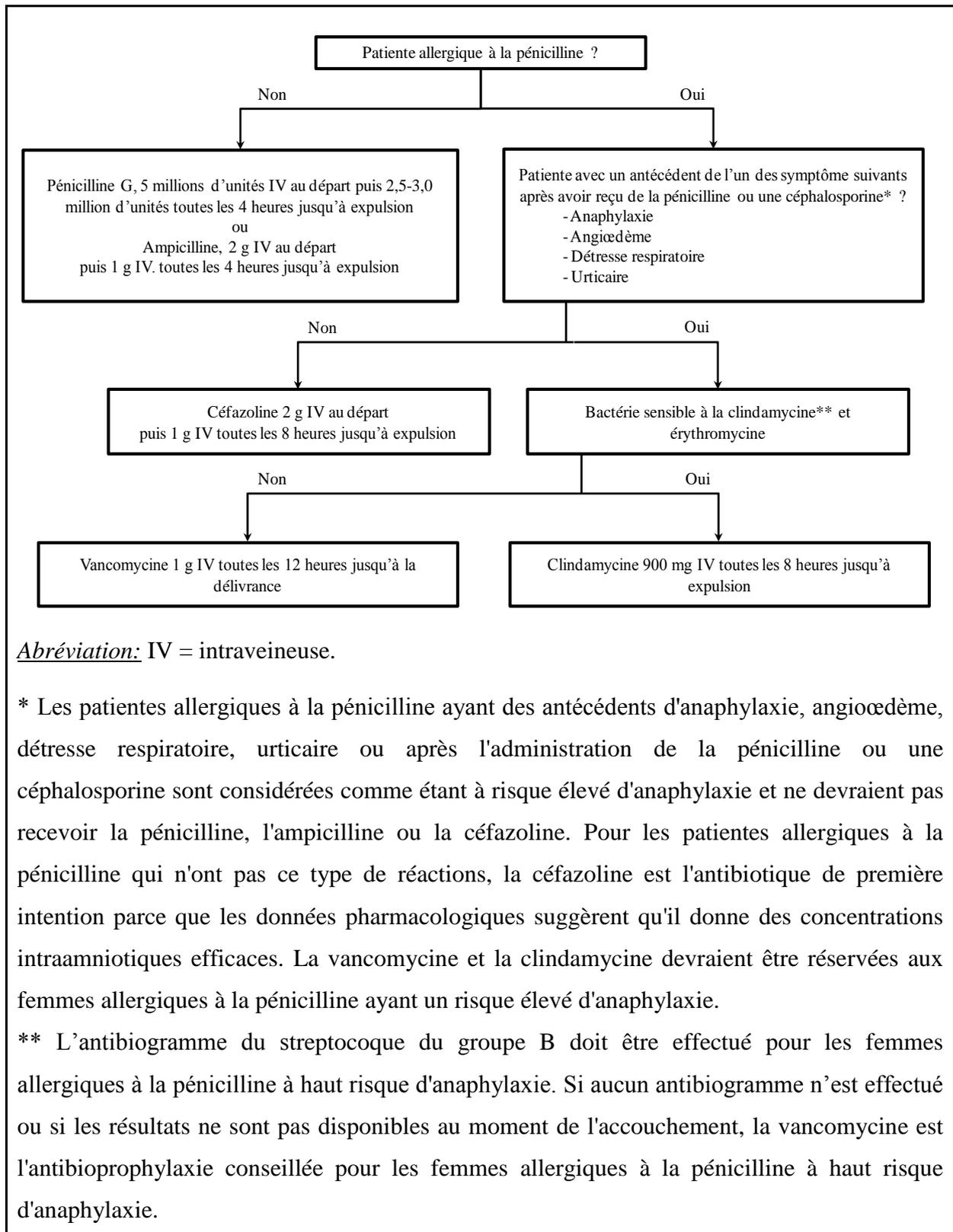
RPM= Rupture Prématuro des Membranes

**Figure 6 :** Physiopathologie de l'infection materno-fœtale et néonatale à streptocoque du groupe B [79]

L'antibioprophylaxie *perpartum* du streptocoque du groupe B est recommandée précocement dès le début du travail ou dès la rupture de la poche des eaux, et consiste en l'injection de pénicilline G (5 millions d'unités puis 2,5 millions d'unités toutes les 4 heures jusqu'à expulsion) ou d'amoxicilline en intraveineuse (2 g puis 1 g toutes les 4 heures). En cas d'allergie, l'érythromycine ou la clindamycine voire une céphalosporine (céfazoline) sont utilisées [79, 82, 96]. Or, la prévalence de la résistance du streptocoque de groupe B à la fois la clindamycine et l'érythromycine est en augmentation [97] avec un taux estimé de 13 à 20 % pour la clindamycine et de 25 à 32 % pour l'érythromycine [86]. *Garland et al.* [97] rapportent toutefois que les taux de résistance peuvent atteindre jusqu'à 39% pour la

clindamycine et jusqu'à 54% pour l'érythromycine. De ce fait un antibiogramme ciblé sur la clindamycine et l'érythromycine est utile en cas d'allergie à la pénicilline [98, 99]. Si une résistance existe, la vancomycine est utilisée en alternative [99].

L'antibiotique de choix est donc la pénicilline qui est peu coûteuse et qui a un spectre d'action étroit. De plus, le streptocoque du groupe B reste sensible à la pénicilline à de très rares exceptions près [83]. Ainsi, de nouvelles recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), principale agence gouvernementale américaine en matière de santé publique, prennent en compte les patientes allergiques selon le type d'anaphylaxie. Les patientes considérées à **risque anaphylactique faible** peuvent recevoir une céphalosporine de première génération : la céfazoline. En effet, en cas de manifestations allergiques dites graves, la prise de céphalosporine n'est pas envisageable en raison du risque d'allergie croisée entre pénicilline et  $\beta$ lactamines. Pour les autres, l'antibiogramme est recommandé pour déterminer la résistance ou non à la clindamycine (**Figure 7**) [99]. Le protocole de l'hôpital Jeanne de Flandre (**Annexe 1**) s'inspire de ces recommandations. Cependant, la clindamycine est préférée à l'érythromycine du fait de sa simplicité de préparation et de sa meilleure tolérance maternelle.



**Figure 7 :** Algorithme thérapeutique recommandé par les CDC pour l'antibioprophylaxie intrapartum de l'infection materno-fœtale à streptocoque du groupe B [99]

### 6.1.2. *La rupture prématurée des membranes*

La rupture prématurée des membranes est une rupture franche de l'amnios et du chorion plus de 12 heures avant le début du travail, quel que soit le terme de la grossesse. Les infections génitales sont la principale cause de cette rupture [100]. C'est pourquoi une antibioprofylaxie systématique doit être administrée en attendant la culture du prélèvement vaginal [101]. L'amoxicilline est utilisée en première intention (en cas d'allergie, une céphalosporine est préférable à l'érythromycine) [79]. Cette attitude permet une diminution de la morbidité infectieuse maternelle et néonatale. Lors d'une rupture des membranes à terme, si le prélèvement vaginal est négatif l'antibiothérapie n'est pas indiquée [79].

Une rupture prolongée de la poche des eaux (plus de 12 heures) provoque une augmentation des infections fœtales, dont la fréquence est multipliée par 10 à 100 après 24 heures [91]. L'antibioprofylaxie par amoxicilline est donc répétée toutes les 8 heures.

### 6.1.3. *La menace d'accouchement prématuré*

La menace d'accouchement prématuré survient entre 22 et 36 semaines d'aménorrhée révolues et se caractérise par l'association de modifications cervicales et de contractions utérines régulières et douloureuses qui conduiront à l'accouchement prématuré en l'absence d'intervention médicale [102, 103]. C'est la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse [103, 104]. L'administration systématique d'une antibiothérapie n'est pas recommandée si la menace d'accouchement prématuré n'est pas associée à une rupture des membranes ou à des signes infectieux. En effet, elle ne permet pas de réduire la prématurité ni d'améliorer le pronostic néonatal [102, 104].

### 6.1.4. *La césarienne*

La césarienne est un facteur de risque majeur de complications infectieuses en postpartum. L'endométrite du postpartum en est la plus fréquente [105, 106]. Par conséquent, il existe un protocole d'antibioprofylaxie établi par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR). Ce protocole propose l'administration intraveineuse d'une dose unique de 2 g de céfazoline ou de 600 mg de clindamycine en cas d'allergie aux  $\beta$ lactamines. Cette antibioprofylaxie pour césarienne, urgente ou programmée, permet de diminuer la morbidité infectieuse postopératoire [107] ainsi que de réduire légèrement la durée d'hospitalisation [108].

## 6.2. Infection et grossesse

D'autres situations peuvent induire une prescription de  $\beta$ lactamines lors de la grossesse. Cette classe d'antibiotiques peut être administrée à tous les trimestres de la grossesse [109]. Les pathologies les plus fréquentes traitées par les  $\beta$ lactamines sont répertoriées de manière non exhaustive dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2** : Infections les plus fréquentes lors de la grossesse traitées par  $\beta$ lactamines [40, 77, 110]

Infections	Antibiothérapie
<b>Pyélonéphrite aiguë</b>	- Céphalosporine de troisième génération plus ou moins associée à la gentamicine selon le tableau clinique en attendant la documentation microbiologique
<b>Angine streptocoque groupe A</b>	- Amoxicilline à la posologie de 2 g/j, pendant 8 jours - En cas de contre-indication aux pénicillines : céphalosporines de deuxième génération ou de troisième génération - En cas d'allergies aux $\beta$ lactamines : certains macrolides peuvent être utilisés mais un prélèvement bactériologique doit être effectué en raison de résistance : - érythromycine à la posologie de 500 mg à 2 à 4 fois par jour pendant 10 jours - clarithromycine 500 mg par jour pendant 5 jours à partir du deuxième trimestre chez les femmes ayant une mauvaise tolérance à l'érythromycine
<b>Sinusites maxillaires aiguës purulentes</b>	- Amoxicilline - En cas d'allergie aux pénicillines : céphalosporine orale de deuxième génération ou de troisième génération - En cas d'allergie aux $\beta$ lactamines : pristnamycine ou cotrimoxazole
<b>Pneumonies</b>	- Amoxicilline +/- acide clavulanique selon les comorbidités - En cas d'échec au traitement par amoxicilline ou en cas d'allergie à la pénicilline : antibiothérapie par un macrolide (érythromycine ou clarithromycine) ou par pristnamycine
<b>Otite moyenne aiguë</b>	- Amoxicilline - En cas d'allergie aux pénicillines : céphalosporine orale de deuxième génération ou de troisième génération - En cas d'allergie aux $\beta$ lactamines : pristnamycine ou cotrimoxazole
<b>Listériose</b>	- Amoxicilline à la posologie de 3 g/j - En cas de contre-indication aux pénicillines, les macrolides peuvent être utilisés

## 7. Tests allergiques pendant la grossesse

Les tests allergiques sont peu ou ne sont pas réalisés pendant la grossesse par principe bioéthique et par principe de précaution. De ce fait, il n'y a pas d'étude concernant ce sujet. Néanmoins, *Piette et Demoly* [111] effectuent un état des lieux des tests allergiques pouvant être ou non réalisés pendant la grossesse. Seuls les dosages biologiques (IgE spécifiques) et les examens respiratoires simples (spirométrie, débit de pointe) peuvent être prescrits du fait de leur innocuité. En ce qui concerne les tests cutanés (*prick-tests* et intradermoréaction), le risque de réaction systémique bien que faible (0,12 à 11 % pour les intradermoréactions) contre-indique leur utilisation pendant la grossesse. Tous les tests de provocation sont également contre-indiqués [111]. L'existence d'alternatives thérapeutiques permet de programmer ces tests après la grossesse.

## ***PARTIE 2 : ÉTUDES***

## 1. **Introduction**

### 1.1. **Contexte**

Ce travail fait suite à une revue de morbidité et de mortalité (RMM) de l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille dédiée à un dossier de prise en charge infectieuse. Un des points de progrès identifié au décours de cette RMM a été l'identification et la gestion d'une éventuelle allergie à la pénicilline.

Cette RMM concernait une patiente allergique à la pénicilline dont la manifestation avait été un œdème de Quincke. Elle a reçu une antibioprophylaxie *perpartum*, par clindamycine, sur une rupture prématurée des membranes suivie d'une césarienne. Son nouveau-né a présenté une infection néonatale et a dû être transféré en réanimation. Quant à la mère, elle a présenté une chorioamniotite.

### 1.2. **Objectifs des études**

Cette étude s'est déroulée en deux étapes, l'une rétrospective et l'autre prospective :

#### 1.2.1. *Etude rétrospective : Évaluer la fréquence du phénomène*

L'étude rétrospective a pour objectif principal d'estimer la fréquence de l'allergie dans le service. L'objectif secondaire est d'évaluer la concordance entre les dossiers anesthésique et obstétrical.

#### 1.2.2. *Etude prospective : Identification des patientes allergiques*

L'objectif principal de l'étude prospective est d'identifier les patientes probablement allergiques aux pénicillines et celles ayant présenté des réactions de nature non allergiques à la prise du médicament à partir d'un questionnaire. L'objectif secondaire est de déterminer la gravité de l'allergie.

## 2. Matériels et Méthodes

### 2.1. Etude rétrospective

#### 2.1.1. Type d'étude

La première étude de ce travail est une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, réalisée dans une maternité de niveau 3, celle de l'hôpital de Jeanne de Flandre du CHRU de Lille.

#### 2.1.2. Patientes

L'étude concerne les patientes ayant accouché en décembre 2010. Les interruptions médicales de grossesse et les morts fœtales *in utero* étaient exclues de l'étude. La liste des patientes concernées a été récupérée grâce au logiciel *OTALIA*© au Département de Gestion de l'Informatique et de la Documentation (DGID).

#### 2.1.3. Étude des dossiers

A partir de la liste obtenue, l'étude des dossiers a été faite aux archives de l'hôpital. La page contenant les antécédents du dossier obstétrical a été analysée. Les dossiers obstétricaux et anesthésiques (feuille de consultation) ont été analysés.

**Critère d'inclusion** : la patiente était considérée comme allergique à la pénicilline si la mention « allergie à la pénicilline » était notée, associée ou non à un point d'interrogation « ? ». Elle n'était pas considérée comme allergique à la pénicilline si aucune mention d'allergie n'était notée dans la page, si un « non » ou un « ∅ » étaient inscrits dans la case.

Lorsque la patiente était définie comme allergique, les données suivantes étaient recueillies (lorsque celles-ci étaient présentes) :

- le type de réaction allergique ;
- les antécédents personnels, la parité, la gestité, l'âge ;
- le résultat du prélèvement de dépistage du streptocoque du groupe B anténatal ;
- l'accouchement : le terme, la voie, l'antibioprophylaxie *perpartum* et le motif ;
- les antibiotiques reçus en *antepartum* et/ou *postpartum* et leurs indications.

Les résultats étaient présentés en pourcentage (%) d'observation avec son intervalle de confiance à 95%.

## 2.2. Etude prospective

### 2.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, monocentrique, également réalisée à l'hôpital de Jeanne de Flandre.

### 2.2.2. Calcul du nombre de patientes nécessaire

Le nombre de patientes nécessaire à l'étude a été calculé afin de disposer d'une mesure de la fréquence de l'allergie à la pénicilline avec une précision suffisante ; un seuil de +/- 3% a été choisi. Les hypothèses de présence d'une allergie, voire d'une forme sévère ont été reprises des données de l'enquête rétrospective. Ce calcul a été réalisé grâce au logiciel *Epi Info Version 6* © [112].

### 2.2.3. Patientes

Le recrutement des patientes s'est déroulé de mi-août à fin décembre 2012.

Le questionnaire a été déposé mi-août 2012 à la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre. L'étude a été expliquée aux praticiens hospitaliers du service, aux internes ainsi qu'aux externes. Ils ont été sollicités pour la distribution du questionnaire aux patientes concernées, c'est-à-dire celles dont une allergie à la pénicilline avait été mentionnée dans le dossier obstétrical. Malheureusement, la mise en place d'une distribution automatique n'a pas été possible. Devant cette difficulté, la méthodologie a été modifiée. A partir du mois d'octobre, les questionnaires ont été déposés en mains propres et expliqués directement aux patientes sans intermédiaire. Néanmoins, il est arrivé que les internes du service prennent le relais quand cela leur était possible.

Deux patientes ont été contactées par téléphone, à leur demande, car elles ne pouvaient pas répondre précisément au questionnaire en maternité : elles voulaient se renseigner auprès de leurs parents et de leur médecin traitant.

#### 2.2.4. Questionnaire

L'interrogatoire minutieux, recherchant la symptomatologie et la relation chronologique entre la prise médicamenteuse et les signes cliniques, est la clé du diagnostic de l'allergie. Le questionnaire réalisé pour l'étude prospective est inspiré de celui de l'*European Network for Drug Allergy* (ENDA). Ce questionnaire ENDA est standardisé, validé et traduit en 11 langues [41].

Le questionnaire utilisé pour l'étude (*Annexe 2*) recherche :

- l'âge de survenue de l'allergie (enfance entre 0 et 10 ans, adolescence entre 11 et 20 ans et adulte > 20 ans) ;
- le nom du médicament responsable de l'allergie ;
- la symptomatologie de l'allergie sous forme de questions fermées ;
- la chronologie entre la prise du médicament et les premiers symptômes ( dans le cadre de l'étude, la réaction est classée immédiate si elle a eu lieu dans les 24 heures de la prise du médicament, accélérée si elle a eu lieu entre la 24<sup>ème</sup> et 48<sup>ème</sup> heure, et retardée lorsqu'elle a eu lieu plus de 48 heures après la prise) ;
- le traitement reçu suite à cet épisode ;
- la réalisation ou non de tests allergologiques ;
- si les tests n'ont pas été effectués, la patiente précise si elle accepte ou non une consultation allergologique.

#### 2.2.5. Etude des dossiers

Les dossiers obstétricaux et anesthésiques des patientes incluses ont été étudiés, comme dans l'étude rétrospective, en décrivant la population, en analysant la prise ou non d'antibiotiques au cours de la grossesse et dans le *postpartum*, en recherchant la concordance entre le dossier obstétrical et anesthésique et en les comparant aux réponses du questionnaire.

### 2.2.6. Classification

Grâce au questionnaire, une anamnèse plus précise de la réaction permet de distinguer quatre catégories de patientes :

- les patientes présentant une allergie sévère ;
- les patientes présentant une allergie non sévère ;
- les patientes probablement pas allergiques ;
- les patientes dont le statut allergique reste indéterminé.

La classification de gravité de l'allergie de l'étude est basée selon les classifications de sévérité clinique validées de *Ring et Meßmer* [113] (*Annexe 3*) et de *Müller* [114] (*Annexe 4*).

### 2.2.7. Analyse des réponses

Le recueil des données a été réalisé à l'aide du logiciel *Microsoft Excel 2010*. L'analyse statistique descriptive des données a été effectuée par *R version 3.1.0 © 2013 The R Foundation for Statistical Computing*.

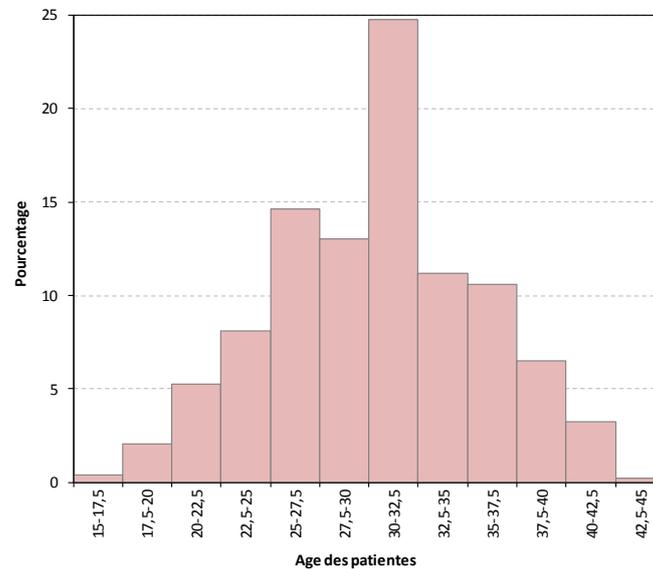
## 3. Résultats

### 3.1. Etude rétrospective

En décembre 2010, 507 accouchements ont eu lieu à Jeanne de Flandre. Huit dossiers ont été exclus de l'étude : trois ne possédaient pas de numéro d'archive, les autres ne rentraient pas dans les critères de l'étude (une erreur dans la date d'accouchement qui a eu lieu en janvier 2011, une interruption médicale de grossesse et trois dossiers avec une mort fœtale *in utero*). Sur les 499 dossiers restants, sept dossiers n'ont pas pu être récupérés. Ainsi, 492 dossiers ont été analysés.

### 3.1.1. Description de la population

L'âge moyen des patientes était de 30 ans (**Figure 8**). La patiente la plus jeune avait 17 ans et la plus âgée 43 ans.



**Figure 8 :** Distribution de l'âge des patientes

35 dossiers ont révélé des patientes allergiques aux  $\beta$ lactamines selon les critères décrits, soit 7% des patientes : 32 allergiques à la pénicilline ; quatre allergiques aux céphalosporines ; une patiente présentait une allergie croisée.

### 3.1.2. Comparaison des dossiers obstétricaux et anesthésiques

Les dossiers obstétricaux et anesthésiques ont été étudiés. Elle était retrouvée dans 32 dossiers obstétricaux et 35 dossiers anesthésiques (**Tableau 3** et **Tableau 4**).

**Tableau 3 :** Notion d'allergie à la pénicilline dans le dossier obstétrical

	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
<b>Non</b>	458	93	[90,8-95,4]
<b>Oui</b>	32	6,5	[4,6-9,2]
<b>Total valides</b>	490	100	-
<b>Manquants</b>	2	-	-

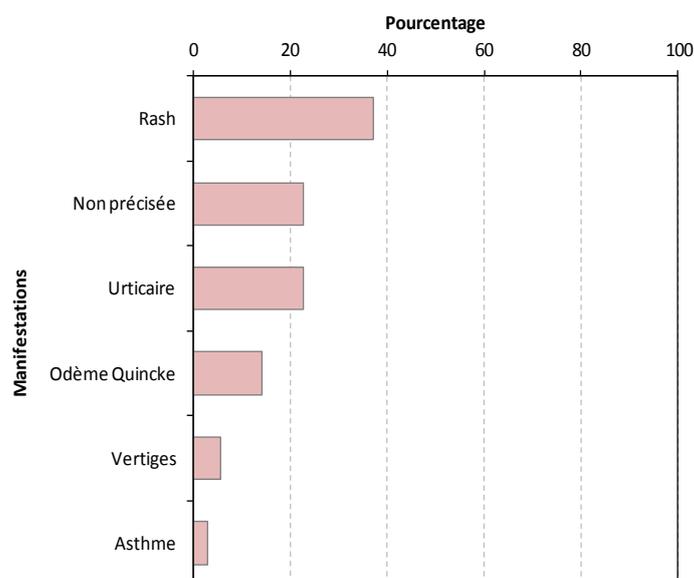
**Tableau 4 :** Notion d'allergie à la pénicilline dans le dossier anesthésique

	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
<b>Non</b>	454	93	[90,1-94,9]
<b>Oui</b>	34	7	[4,9-9,7]
<b>Total valides</b>	489	100	-
<b>Manquants</b>	3	-	-

Ainsi, il existe quelques discordances entre les dossiers obstétricaux et anesthésiques : la notion d'allergie n'était pas précisée dans un dossier obstétrical et dans trois dossiers anesthésiques (case vide) mais était au moins présente dans une des sources, soit 11% des dossiers.

### 3.1.3. Symptomatologie

Dans huit dossiers (anesthésiques et obstétricaux) la symptomatologie de l'allergie n'était pas précisée. Le plus souvent les patientes décrivent une réaction cutanée (**Figure 9**).



**Figure 9 :** Distribution des symptomatologies allergiques décrites

### 3.1.4. Antibiothérapie

L'antibiothérapie reçue par les patientes a été relevée (**Tableau 5** et **Tableau 6**). Elle concernait :

- 18 patientes allergiques (51% des allergiques) en *perpartum* dont huit césariennes (23%) ;
- trois patientes allergiques (9% des allergiques) en *ante partum* ;
- quatre patientes allergiques (12% des allergiques) en *postpartum* ;
- 163 patientes non allergiques (36% des non allergiques) en *perpartum* dont 44 césariennes (10%).

**Tableau 5 :** Indications et antibiotiques reçus chez les patientes allergiques

Antibiotique \ Indication	<i>Antepartum</i>			<i>Perpartum</i>					<i>Postpartum</i>		
	Chorioamniotite	Fissuration poche des eaux	Infection bronchopulmonaire	Chorioamniotite	Streptocoque B	Souffrance fœtale aiguë	Rupture prématurée membranes	Césarienne	Chorioamniotite	Inflammation du périnée	Hyperthermie
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
<b>Céfamandole</b>	-	-	-	-	1 <sup>***</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>Cefixime</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1 <sup>*</sup>	-	-
<b>Céfoxitine</b>	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
<b>Ceftriaxone</b>	-	-	-	1 <sup>*</sup>	-	-	1	-	-	-	-
<b>Clindamycine</b>	1 <sup>*</sup>	-	-	-	-	1	2	5	-	-	-
<b>Erythromycine</b>	-	1	-	-	4	-	-	-	-	1	-
<b>Gentamicine et Clindamycine</b>	-	-	-	-	-	-	-	1 <sup>**</sup>	-	-	-
<b>Pristinamycine</b>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-

\*Une patiente présentait une chorioamniotite et reçoit en *antepartum* de la clindamycine puis pendant l'accouchement du ceftriaxone. L'antibiothérapie a été poursuivie en *postpartum* par du cefixime.

\*\* Il s'agit d'une découverte d'un carcinome épidermoïde infiltrant moyennement différencié stade IIb du col utérin à 26 semaines d'aménorrhées. De plus, la patiente était infectée par le streptocoque du groupe B. Elle présentait une fissuration de la poche des eaux à 27 semaines d'aménorrhée. De l'érythromycine puis de la clindamycine ont été administrées. Une césarienne sous clindamycine et gentamicine a été décidée à 30 semaines d'aménorrhée.

\*\*\* Le céfamandole était prescrit pour un streptocoque résistant à l'érythromycine et à la clindamycine.

Ainsi deux patientes du groupe allergie aux bêtalactamines ont reçu de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique : l'une présentait une allergie à une céphalosporine (cefepodoxime) et l'antibiotique est administré pour un périnée inflammatoire sur une déchirure péritonéale ; quant à la seconde patiente, elle était identifiée comme allergique à la pénicilline dans le dossier obstétrical, elle a été traitée en salle d'accouchement de la clindamycine lors de la césarienne mais elle a reçu de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique en *postpartum* pour une hyperthermie maternelle. Ces administrations n'ont pas provoqué de phénomènes allergiques chez ces patientes.

**Tableau 6 :** Indications et antibiotiques reçus en *perpartum* chez les patientes non allergiques

Antibiotique \ Indication	Perpartum							
	Rupture prématurée membranes	Streptocoque B	Infection <i>Gardnerella Vaginalis</i>	ATCD infection maternofoetale	Hyperthermie maternelle	ATCD chirurgie la veille	Chorioamniotite	Césarienne
<b>Amoxicilline</b>	-	-	-	-	-	1**	-	-
<b>Amoxicilline et acide clavulanique</b>	60	5*	-	1	3	-	1	-
<b>Amoxicilline et acide clavulanique + Métronidazole</b>	-	-	1	-	-	-	-	-
<b>Benzylpénicilline</b>		48	-	-	-	-	-	-
<b>Céfoxitine</b>	-	-	-	-	-	-	-	44

Abréviation : ATCD=Antécédents

\*Les cinq patientes ont reçu de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique pour une infection au streptocoque du groupe B associée à une rupture prématurée des membranes (3), à une infection urinaire (1) ou à une infection par le VIH (1).

\*\*Une patiente a eu une chirurgie d'abcès de la marge anale la veille de son accouchement.

### 3.2. Etude prospective

#### 3.2.1. Calcul de la taille de l'échantillon

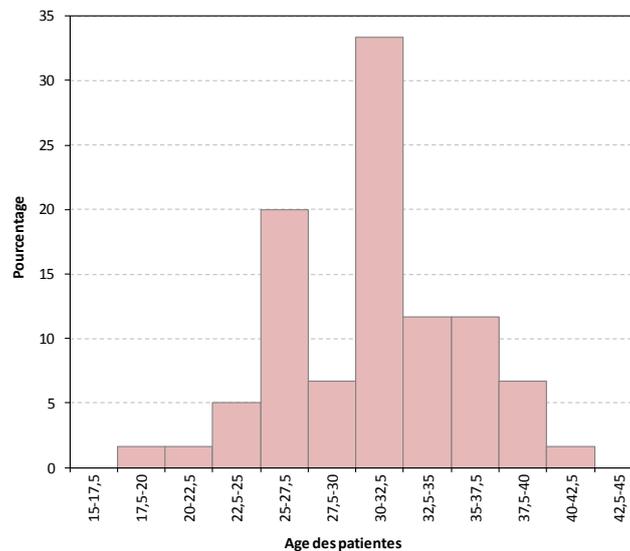
À partir des résultats de l'étude rétrospective, nous avons considéré que 7% de la population obstétricale présentait une allergie à la pénicilline dont 17% une allergie sévère (asthme et œdème de Quincke). Pour obtenir une précision de 3%, la taille de l'échantillon nécessaire à l'étude prospective était de 51 patientes.

#### 3.2.2. Patientes

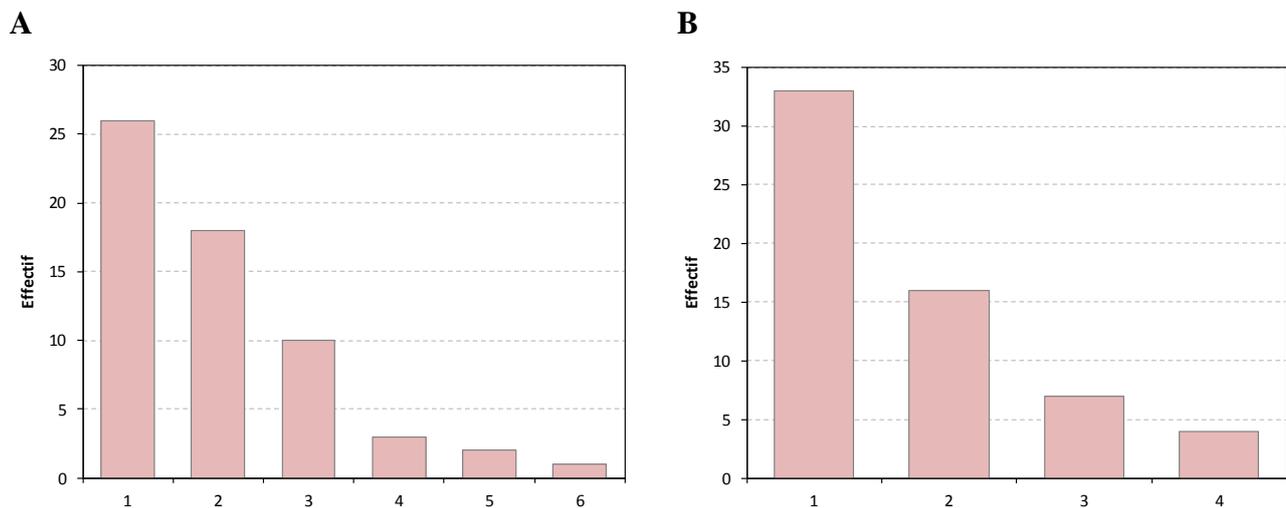
60 patientes ont répondu au questionnaire du 16/08/2012 au 02/01/2013.

### 3.2.2.1. Description de la population

L'âge moyen était de 30,6 ans (**Figure 10**). La plus jeune avait 18 ans et la plus âgée 41 ans. La majorité étaient primipares et primigestes (**Figure 11**). Dix patientes ont eu une césarienne (17%).



**Figure 10** : Distribution de l'âge des patientes



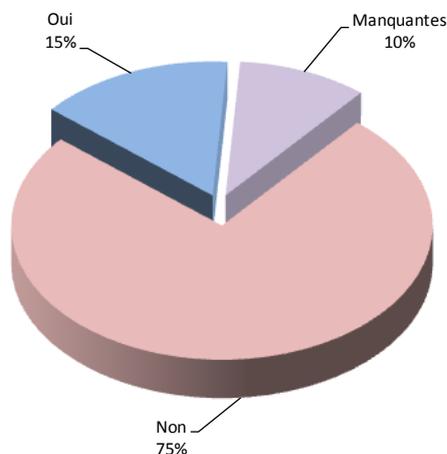
**Figure 11** : Distribution de la gestité (A) et la parité (B)

### 3.2.2.2. Antécédents d'atopie

Seules 13% des patientes présentaient des antécédents d'atopie (asthme, urticaire saisonnier, allergie alimentaire et eczéma) et 7% des antécédents familiaux d'atopie.

### 3.2.2.3. Infection au streptocoque B

Neuf patientes ont eu un prélèvement vaginal à la recherche de streptocoque B positif. Pour six dossiers, l'accouchement a eu lieu entre la 34<sup>ème</sup> et 38<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhées, le prélèvement a eu lieu pendant l'accouchement (**Figure 12**).



**Figure 12** : Positivité du prélèvement vaginal à la recherche de streptocoque du groupe B

### 3.2.3. Antibiothérapie

L'antibiothérapie reçue par les patientes concernait (**Tableau 7**) :

- 29 patientes allergiques (49%) en *perpartum* dont 10 césariennes ;
- 5 patientes allergiques (18%) en *antepartum* ;
- 11 patientes allergiques (8%) en *postpartum*.

**Tableau 7 :** Indication et antibiotiques reçus

Antibiotique	Antepartum				Perpartum				Postpartum							
	Menace d'accouchement prématuré avec rupture des membranes	Métrorragies	Suspicion de listériose	Sinusite	Rupture prématurée des membranes	Streptocoque e B	Hyperthermie	Césarienne***	Déchirure périnéale	Délivrance Artificielle/Révision utérine	Infection urinaire	Pyélonéphrite	Endométrite	Hémorragie de délivrance	Hyperthermie	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Céfazoline</b>	-	-	-	-	3	2	-	3	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Céfixime</b>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Ceftriaxone</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	
<b>Clindamycine</b>	2	1**	-	-	8	6	1	6	3	4	-	-	1	1	1	
<b>Erythromycine</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Gentamicine</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	
<b>Métronidazole</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	
<b>Ofloxacin</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	
<b>Roxithromycine</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
<b>Spiramycine</b>	1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Sulfaméthoxazole-triméthoprime</b>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

\*La patiente a reçu de la spiramycine dans un autre hôpital, suite à une menace d'accouchement prématuré avec rupture des membranes. Cette injection a provoqué un œdème du visage. Un relais par clindamycine a donc été instauré et un transfert à l'hôpital Jeanne de Flandre pour l'accouchement à été effectué.

\*\*Une patiente a présenté des métrorragies abondantes et a reçu de la clindamycine. Peu de temps après une césarienne sous céfazoline est décidée.

\*\*\*Une césarienne a eu lieu dans un autre hôpital puis la patiente a été transférée à l'hôpital Jeanne de Flandre. De ce fait le dossier complet n'a pas pu être analysé.

Deux patientes ont donc reçu de l'amoxicilline et acide clavulanique sans qu'il y ait eu de réaction allergique. Il s'agit de :

- Une patiente allergique non sévère d'après le questionnaire, qui avait présenté une éruption pendant l'enfance. Son dossier obstétrical et son dossier anesthésique indiquaient l'existence d'une allergie à la pénicilline sans plus de précision.

- Une patiente qui indiquait dans le questionnaire une symptomatologie sévère : l'allergie était apparue à l'adolescence avec un œdème et une dysphonie sous pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline). Le dossier anesthésique indiquait une allergie à la pénicilline à type d'œdème de Quincke. Le dossier obstétrical indiquait une allergie à la pénicilline sans plus de précision.

Les patientes ayant reçu de la céfazoline (C1G) étaient essentiellement des patientes ayant une allergie peu sévère à l'antibiotique de type éruption cutanée (cinq patientes sur les six). La dernière décrivait une éruption et une dyspnée dans le questionnaire mais pas dans les dossiers anesthésique et obstétrical où la précision était une éruption cutanée et une urticaire.

Une patiente a nécessité la prescription de plusieurs antibiotiques en *postpartum*, du fait de multiples complications. Il s'agit d'une patiente allergique depuis l'enfance. Elle ne connaissait pas exactement les symptômes mais pensait avoir eu une éruption cutanée. Sa grossesse s'est déroulée normalement sans complication. L'accouchement a été marqué par une déchirure périnéale de type 2 compliquée d'une hémorragie de la délivrance ayant nécessité une embolisation. Dans ce cadre, elle a reçu de la clindamycine. Deux jours après l'accouchement, devant un hématome important de la vulve, elle a reçu de la spiramycine relayée à huit jours de l'accouchement par de la ceftriaxone et du métronidazole suite à une pyélonéphrite et à l'hématome surinfecté. Elle est sortie de maternité à 15 jours du *postpartum* en hospitalisation à domicile. Un mois et demi après l'accouchement, cette patiente a été de nouveau hospitalisée pour une rétention endométrine avec nécrose post-embolisation. Elle a été traitée par curetage et a reçu de l'érythromycine. Le lendemain, elle a présenté une hyperthermie sur une endométrite et la ceftriaxone a été ajoutée. Par la suite, devant une plaie vaginale persistante des séances de caisson hyperbare ont été effectuées. **Ce cas conforte la nécessité du diagnostic de certitude de l'allergie aux pénicillines.**

**36 patientes soit 60% ont reçu une antibiothérapie pendant la grossesse ou en postpartum. Parmi les dix patientes (17%) ayant reçu des  $\beta$ lactamines :**

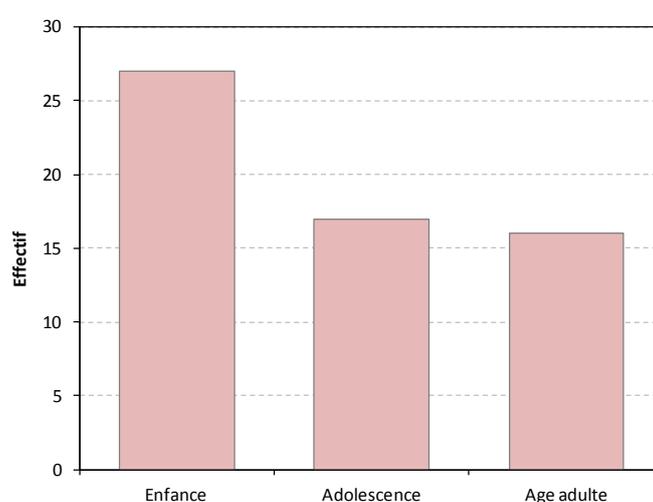
- **huit sont considérées comme allergiques non sévères ;**
- **une est considérée comme allergique sévère à la lecture du dossier mais comme allergique non sévère par le questionnaire ;**
- **une est considérée comme allergique sévère.**

### 3.2.4. Questionnaire

60 questionnaires ont été récupérés. Du fait de l'ignorance des patientes sur la symptomatologie ou la prise en charge de leur allergie, la totalité des items du questionnaire n'ont été remplis que par 29 patientes (48%).

#### 3.2.4.1. Début de l'allergie

La majorité des patientes ont déclaré l'allergie durant l'enfance (45%), puis lors de l'adolescence (28%). L'allergie a été révélée à l'âge adulte pour 16% des cas (**Figure 13**).



**Figure 13 :** Age des patientes lors de la première manifestation de l'allergie

#### 3.2.4.2. Médicament incriminé

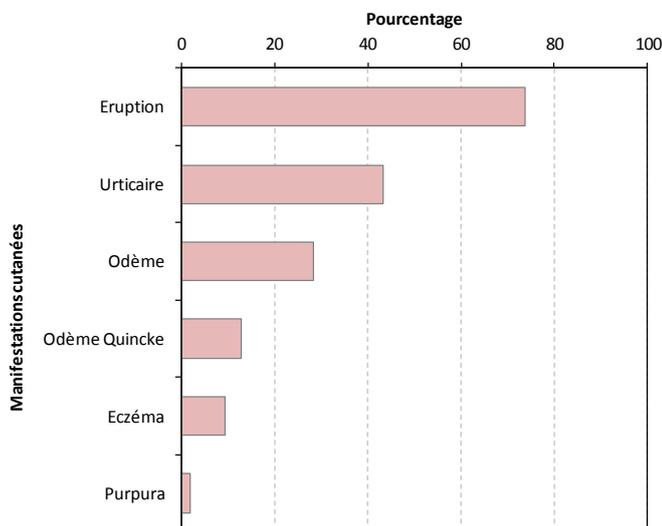
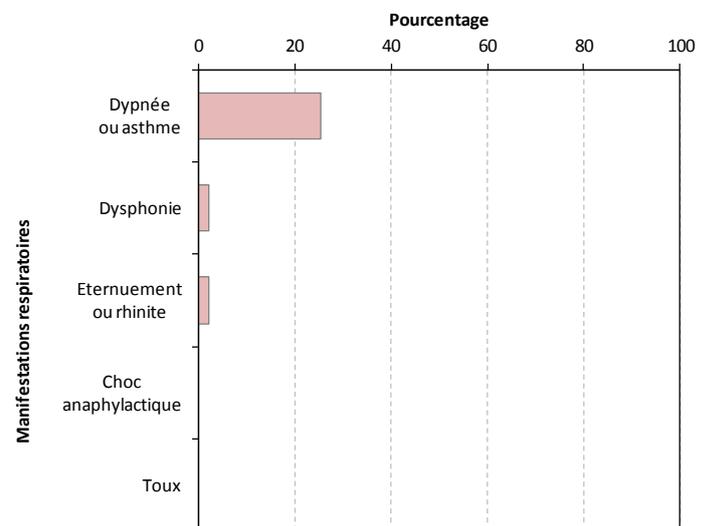
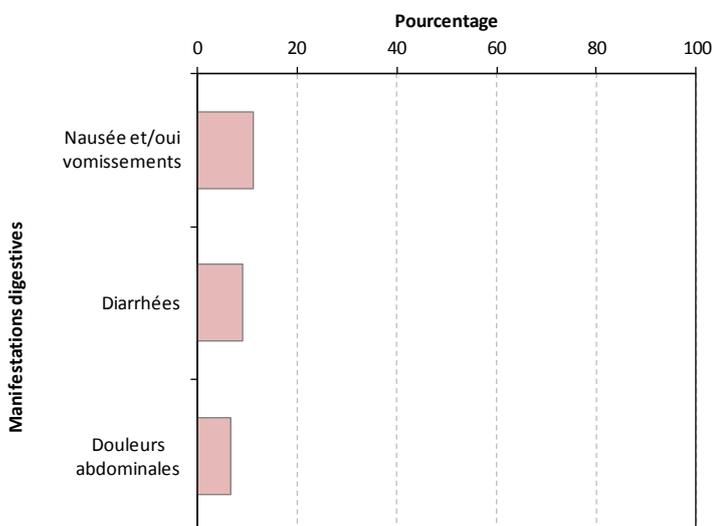
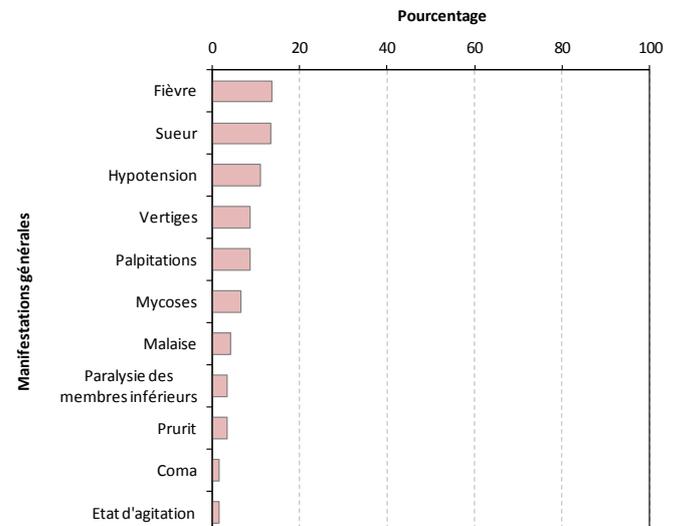
La majorité des patientes (48%) ne connaissaient pas le nom du médicament responsable de leur allergie, surtout celles présentant l'allergie depuis la petite enfance. Toutefois, 27% des patientes nommaient l'amoxicilline, 20% l'amoxicilline et l'acide clavulanique, 2% de l'ampicilline, 2% du céfacylor et 2% de la phénoxyméthylpénicilline.

Certaines patientes disaient être allergiques à la pénicilline. Or en demandant précisément quel est le médicament, elles ne citaient pas la pénicilline : deux patientes nommaient uniquement la josamycine.

Une patiente a reçu simultanément de l'amoxicilline et l'acide clavulanique avec un autre traitement et a présenté des manifestations allergiques qui ont conduit au changement de traitement. Depuis, elle est considérée comme allergique aux deux médicaments sans qu'aucun test n'ait été effectué.

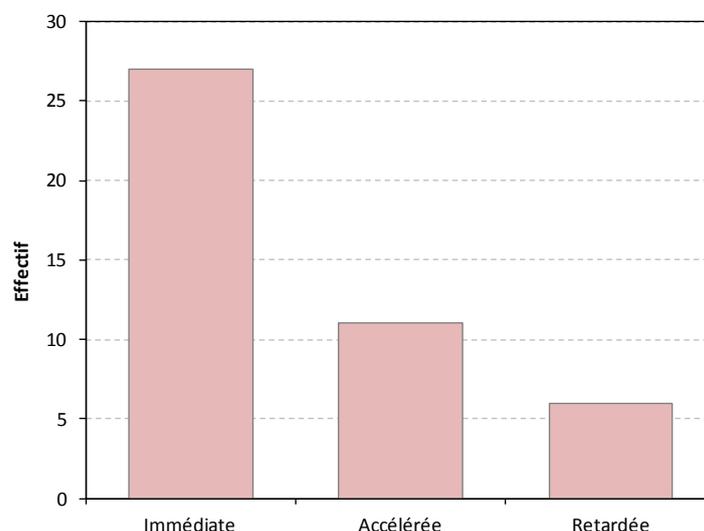
## 3.2.4.3. Symptomatologie

- Sur le plan cutané : 74% des patientes présentaient une éruption, 43% une urticaire, 28% un œdème, 9% un œdème de Quincke et 2% un purpura (**Figure 14**) ;
- Sur le plan respiratoire : 26% avaient une dyspnée, 2% une dysphonie, 2% une rhinite, aucune ne manifestait de toux ou de choc anaphylactique (**Figure 15**);
- Sur le plan digestif : 11% souffraient de nausées et/ou vomissements, 9% de diarrhées et 7% de douleurs abdominales (**Figure 16**) ;
- Enfin sur le plan général, 14 % décrivaient l'apparition de fièvre, 13% de sueurs ; 11% d'une hypotension, 9% de vertiges, 9% de palpitations, 7% de mycoses, 4% de malaise, 3% de paralysie des membres inférieurs, 3% de prurit, 2% de coma et 2% d'un état d'agitation (**Figure 17**).

**Figure 14** : Symptômes cutanés**Figure 15** : Symptômes respiratoires**Figure 16** : Symptômes digestifs**Figure 17** : Symptômes généraux

### 3.2.4.4. Délai d'apparition des manifestations allergiques

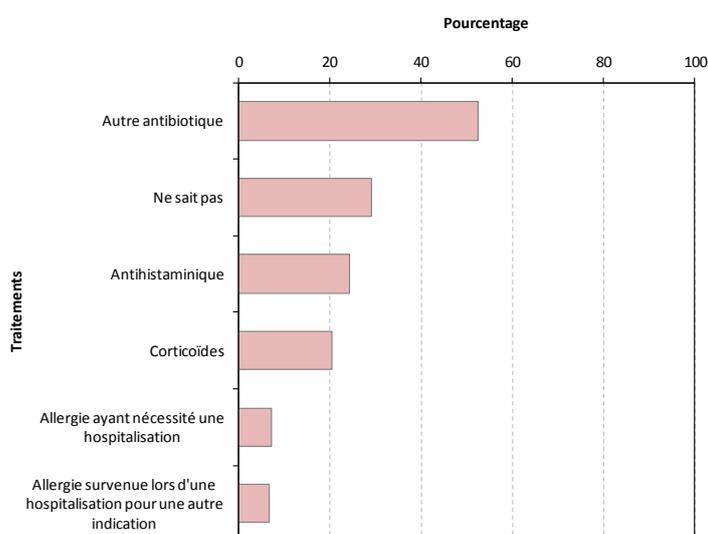
27% des patientes n'ont pas pu répondre à cette question. Parmi les réponses, 61% avaient eu une réaction immédiate, 25% accélérée et 14% retardée (**Figure 18**).



**Figure 18 :** Type de réaction

### 3.2.4.5. Traitement de l'épisode allergique

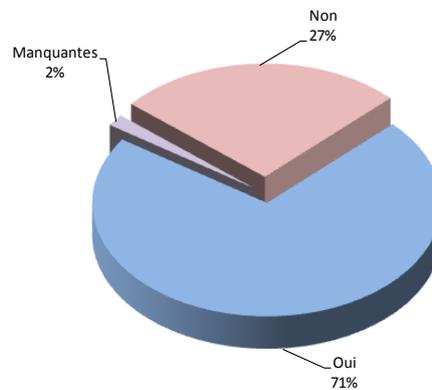
Près de 40% des questionnaires sont incomplets à ce sujet. Pour 52% des patientes ayant répondu, un autre antibiotique avait été prescrit, pour 24% un antihistaminique et pour 21%, des corticoïdes. Pour 7% des patientes l'allergie est survenue lors d'une hospitalisation. Et pour 7% des patientes l'épisode allergique a nécessité une hospitalisation (coma, malaise, paralysie, asthme, purpura thrombopénique) (**Figure 19**).



**Figure 19 :** Traitement de l'épisode allergique

### 3.2.4.6. Accord pour une consultation allergologique

73% des patientes participeraient à une consultation allergologique si elle leur était proposée et 24% ne le souhaiteraient pas. A noter que seulement trois patientes avaient déjà eu une consultation et qu'une patiente n'a pas répondu à la question (**Figure 20**).



**Figure 20 :** Souhait d'une consultation allergologique

### 3.2.5. Comparaison des dossiers avec le questionnaire

Il manquait trois dossiers anesthésiques. La comparaison porte donc sur 60 dossiers obstétricaux et 57 dossiers anesthésiques.

L'allergie était simplement nommée dans 28 dossiers obstétricaux et 12 dossiers anesthésiques (dont neuf dossiers communs). Le type de réaction était noté comme inconnu ou avec un point d'interrogation dans cinq dossiers obstétricaux et cinq dossiers anesthésiques, dont un dossier commun. Dans ces cas, le questionnaire permettait le plus souvent de préciser le type d'allergie même si incomplet.

#### Les concordances :

- 20 dossiers anesthésiques et obstétricaux étaient concordants entre eux et avec le questionnaire ;
- Quatre dossiers obstétricaux ayant apporté la précision du type d'allergie (par rapport à celui d'anesthésie) étaient concordants avec le questionnaire ;
- 12 dossiers anesthésiques ayant apporté la précision du type d'allergie (par rapport à celui d'obstétrique) étaient concordants avec le questionnaire ;

- Pour six dossiers soit 10% des cas, le questionnaire apportait plus d'éléments importants pour des patientes où une éruption était signalée dans les dossiers et où le questionnaire apportait des éléments plus sévères : œdème de Quincke, dyspnée et signes généraux.
- L'allergie mentionnée dans les dossiers obstétricaux et/ou anesthésiques était concordante avec celle du questionnaire dans 60% des cas ;

Les discordances :

Trois dossiers d'anesthésie évoquaient une réaction allergique différente de celle du questionnaire :

- Un dossier signalait que la patiente n'était pas allergique à l'amoxicilline. Or dans le questionnaire, elle indiquait ce nom de molécule
- Un dossier signalait l'existence d'une éruption et dans le questionnaire un œdème « sur cicatrice » était noté sans éruption ;
- Un dossier évoquait un œdème du pharynx et le questionnaire informait d'une allergie moins sévère à type d'éruption cutanée associée à des diarrhées.

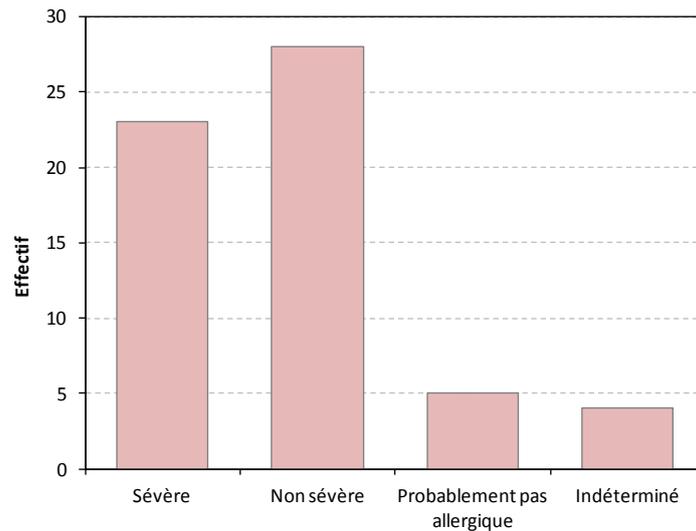
**Ainsi, la comparaison entre les dossiers et le questionnaire met en évidence que :**

- **Le questionnaire apportait des informations supplémentaires pour 65% des dossiers ;**
- **Le questionnaire apportait des symptômes plus sévères que ceux notés pour 10% des dossiers;**
- **5% des dossiers anesthésiques évoquaient un type d'allergie différent de celui du questionnaire.**

**Le questionnaire a ainsi permis de préciser l'allergie dans 80% des dossiers étudiés.**

### 3.2.6. Classification de l'allergie

Ainsi, avec les données recueillies par le questionnaire, une classification des allergies des patientes a été possible (**Figure 21**) : 47% des patientes en allergie non sévère, 38% en allergie sévère, 8% en probablement pas allergique et 7% demeurent inclassables.

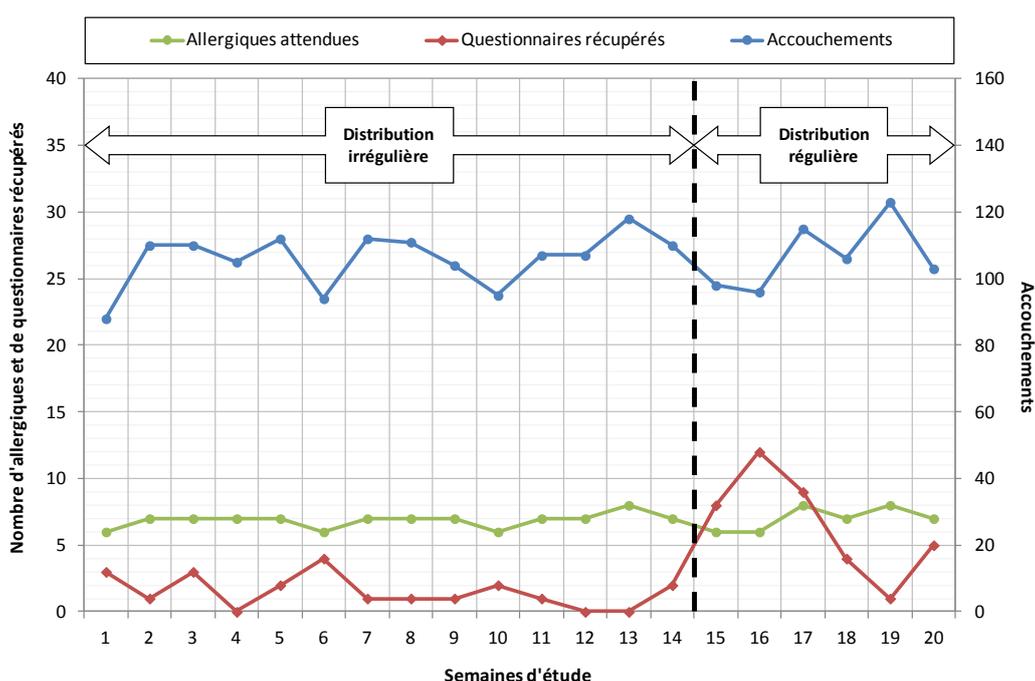


**Figure 21 :** Classification des allergies

## 3.2.7. Taux de réponses

L'étude prospective a duré 20 semaines et a permis d'analyser 60 questionnaires de patientes considérées comme allergiques à la pénicilline d'après le dossier obstétrical. Durant les 14 premières semaines de l'étude, la distribution des questionnaires a été discontinuée du fait de contraintes de disponibilité. Durant les cinq semaines qui ont suivi, la distribution a été exhaustive. La population allergique de cette période représente 6,5% des accouchées. Ce résultat est proche des 7% d'allergiques obtenue lors de l'étude rétrospective (**Figure 22**).

En extrapolant à 7% le nombre d'allergiques attendues en fonction du nombre d'accouchements au cours de la période de l'étude (hors interruption médicale de grossesse et mort fœtale *in utero*), entre six et huit allergiques par semaine auraient pu être interrogées. Ainsi, en première approximation, seulement 40 à 45% des patientes allergiques semblent avoir été interrogées.



**Figure 22 :** Evolution du taux de récupération de questionnaires en fonction du nombre d'allergiques à la pénicilline attendues et du nombre d'accouchements

## 4. Discussion

### 4.1. Discussion autour des principaux résultats

#### 4.1.1. Prévalence de l'allergie

La prévalence de l'allergie aux  $\beta$ lactamines pour les deux études est de 7 % ce qui est proche de l'étude de *Van Dyke* où près de 10% des femmes enceintes déclarent une allergie à la pénicilline [115]. Ce résultat de 10% est équivalent à la population générale selon *Salkind* [116]. De plus, *Branellec* a mené une étude prospective ambulatoire chez des médecins généralistes en Seine-Saint-Denis où 9,4 % des patients se sont déclarés allergiques à la pénicilline [117] tandis que *Kerr* retrouve 8,3% patients allergiques en hôpital universitaire [118].

#### 4.1.2. Les discordances entre les dossiers

Les discordances entre les dossiers obstétricaux et anesthésiques touchent 11% des dossiers. Ces différences concernent la symptomatologie de l'allergie, qui permet d'évaluer la gravité de celle-ci. Elle est précisée dans la majorité des cas dans le dossier anesthésique. On peut éventuellement expliquer cette discordance par le fait que l'anesthésiste soit confronté de manière plus directe aux conséquences graves des allergies (choc anaphylactique, œdème de Quincke...). De ce fait, il semble qu'il questionne davantage les patientes sur la typologie de l'allergie médicamenteuse.

Ces discordances peuvent aussi s'expliquer par le délai existant entre les deux consultations. Le dossier obstétrical est complété en début de grossesse, souvent au moment de la déclaration de grossesse, soit par l'obstétricien, soit par le gynécologue de ville ou le médecin généraliste, ou encore par la sage femme. L'anesthésiste, lui, est consulté lors du dernier mois de grossesse. Durant cet intervalle de temps, la patiente a pu éventuellement se renseigner sur cette allergie. Dans ce cas, l'information n'a peut être pas été changée dans le dossier obstétrical ou bien l'anesthésiste a jugé par son interrogatoire que la patiente n'est pas à risque d'anaphylaxie.

#### 4.1.3. Atopie et risque d'allergie

20% des patientes interrogées, allergiques à la pénicilline, présentent un antécédent personnel ou familial d'atopie. Les maladies allergiques dépendent à la fois de facteurs environnementaux et génétiques (haplotype HLA [119], variants du gène IL-4 [9] d'autres sont en cours de recherche) [9, 20, 23, 42]. Pourtant, l'atopie, n'est pas un facteur de risque d'hypersensibilité médicamenteuse. Toutefois, diverses études ont suggéré que des antécédents personnels d'atopie pourraient majorer la sévérité des réactions anaphylactiques, sans toutefois modifier leur fréquence [11, 29, 34, 36].

#### 4.1.4. Prévalence du streptocoque du groupe B

Le portage du streptocoque du groupe B est retrouvé chez 14% des patientes allergiques dans l'étude rétrospective et chez 15% des patientes dans l'étude prospective. Ces résultats sont cohérents, la prévalence française du portage du streptocoque du groupe B étant estimée entre 10% et 20% [84-86]. Une étude menée à l'hôpital Jeanne de Flandre en 2008 rapporte que l'antibioprophylaxie *perpartum* du streptocoque du groupe B concerne 12,4 % des femmes [93]. Une étude rétrospective réalisée à Caen en 2010 par *Muris* [120] a mis en évidence que 14,3% des patientes ont un prélèvement positif au streptocoque du groupe B. Les résultats américains sont également dans cet intervalle. *Spaetgen* a identifié 19,5% de femmes porteuses du streptocoque du groupe B [121] et *Critchfield* obtient une prévalence de 17,5% dont environ 9% ont signalé une allergie à la pénicilline [122].

80% des patientes de l'étude rétrospective ont reçu de l'érythromycine en prophylaxie du streptocoque du groupe B. 67% des patientes positives au streptocoque du groupe B de l'étude prospective ont reçu de la clindamycine, les autres de la céfazoline. Ces différences sont dues à une modification du protocole de prise en charge de l'antibioprophylaxie du streptocoque du groupe B entre 2010 et 2012 (*Annexe 1* et *Annexe 5*).

Le nouveau protocole prévoit que l'allergie à la pénicilline soit spécifiée sur la demande d'examen bactériologique afin qu'un antibiogramme soit réalisé pour vérifier la sensibilité à la clindamycine et l'érythromycine. Cette mesure fait partie des recommandations de l'ANAES et des CDC. Elle est due à l'émergence de bactéries multirésistantes, en

particulier de bacilles *Gram* négatifs, dans les services de gynécologie-obstétrique et qui demande un usage prudent des antibiotiques [123]. En effet, en 1998, *Pearlman* montre que la fréquence de la résistance streptococcique à la clindamycine est de 15% et à l'érythromycine est 16% contre 13 à 20% pour la clindamycine et de 25 à 32% pour l'érythromycine actuellement [86]. Les souches de streptocoque du groupe B ne montrent pas de résistances à la pénicilline G, la vancomycine, ou la céfazoline. 12% des femmes ont rapporté, pendant l'étude de *Pearlman*, une allergie à la pénicilline et l'auteur constate que la résistance in vitro de streptocoques du groupe B à la clindamycine et l'érythromycine est plus fréquente dans cette population [124].

Dans l'ancien protocole, l'érythromycine est l'antibiotique de premier choix lors d'une allergie à la pénicilline. Actuellement, la clindamycine est préférée notamment du fait de moindre résistance. Les *CDC* recommandent que les patientes ayant présenté une allergie à la pénicilline qui n'est pas à risque élevé d'anaphylaxie reçoivent de la céfazoline. *Matteson* note une prévalence de 8,2% du portage du streptocoque du groupe B chez les patientes allergiques à la pénicilline. Parmi ces femmes, 62% ont peu de documentation sur la nature de leur allergie à la pénicilline et la majorité d'entre elles (83%) ont reçu une antibioprophylaxie par clindamycine [101]. Pour *Gibbs*, les médecins devraient être encouragés à utiliser la céfazoline lorsque le type d'allergie n'a pas pu être documenté [125].

#### 4.1.5. Les résultats du questionnaire

L'étude rétrospective montre que dans 37% des dossiers la notion rash a été spécifiée, 23% en ce qui concerne l'urticaire, 14% pour l'œdème de Quincke et dans 23% des cas la symptomatologie de l'allergie n'a pas été spécifiée.

L'étude prospective montre que dans la majorité des cas, l'allergie est apparue avant l'âge adulte. Le nom du médicament responsable est inconnu pour 48% des patientes et le type de pénicilline le plus fréquemment rapporté est la pénicilline A, ce qui corrobore les données actuelles, puisque l'amoxicilline demeure la  $\beta$ lactamine de référence et donc la plus prescrite en ville comme à l'hôpital, que ce soit en France ou en Europe [5]. Il est intéressant de noter que 3% des patientes nomment un médicament n'appartenant pas aux  $\beta$ lactamines. La symptomatologie est également dominée par des signes cutanés apparaissant peu de temps après la prise. La prise en charge est essentiellement l'arrêt de l'antibiotique suspect remplacé

par un autre. A noté que 29% des patientes ne connaissent pas la prise en charge de cet épisode allergique.

*Quay* utilise un questionnaire inspiré également de l'*ENDA* [69, 70] et met en évidence que 39,1% des patients inclus en cabinet de médecine générale ignorent le nom de la pénicilline incriminée, les manifestations allergiques les plus fréquemment rapportées sont les éruptions cutanées, 36,2% pour l'urticaire et 28,6% pour une éruption maculopapuleuse [126]. Dans le questionnaire de *Borch*, 82,2% ne se rappellent pas le nom de la pénicilline. Ses résultats montrent que la peau est l'organe le plus souvent affecté avec 35,4% d'érythèmes maculopapuleux et 10,4% d'urticaire [127]. *Ponvert* constate que près de 75% des réactions présumées allergiques aux  $\beta$ lactamines sont des rashes maculopapuleux suivies des réactions évoquant une hypersensibilité médicamenteuse, avec, principalement, des urticaires et des œdèmes de Quincke. Les réactions anaphylactiques généralisées sévères sont beaucoup plus rares, et les chocs anaphylactiques mortels exceptionnels [36]. L'éruption cutanée maculopapuleuse est également la manifestation la plus rapportée chez les patients de moins de 30 ans dans l'étude de *Branellec* [117]. Or ce type de réaction cutanée est très souvent décrit chez l'enfant dans un contexte d'infection virale [36] et d'une façon générale il est toujours difficile d'établir l'imputabilité de ces réactions cutanées à une allergie. L'étude de *Chandra* comporte 42 enfants ayant présenté une réaction précédente à la pénicilline et un test positif. Un an après, de nouveaux tests ont été réalisés et 14 sont devenus négatifs et ont été traités par pénicilline sans effets indésirables [128]. Il existe donc une diminution au fil du temps du phénomène allergique.

Dans l'étude de *Kerr*, grâce à une identification plus précise des données de l'interrogatoire, la fréquence de l'allergie à la pénicilline, dans un hôpital universitaire est passée de 7,8 % à 1,1% , dans 38% des cas une éruption cutanée était rapportée [118]. Dans celle de *Quay*, le questionnaire a permis d'exclure l'allergie chez 15,2% des patients [126]. *Benahmed* évalue la spécificité de l'histoire clinique à 76,9% [129].

#### 4.1.6. *Evaluation du risque*

Dans nos études, certaines patientes (quatre) ont été réexposées à la pénicilline sans qu'aucune réaction d'hypersensibilité ne se déclare. Ces patientes ne sont donc pas allergiques. *Borch* signale que 34,8% des patients ont reçu de la pénicilline pendant leur

hospitalisation, malgré leur histoire d'allergie à la pénicilline. Aucun de ces patients n'a présenté de réactions indésirables à l'administration de la pénicilline [127].

En Europe en cas d'allergie à une  $\beta$ lactamine, le choix se portera habituellement vers une autre classe médicamenteuse. Aux USA, lorsque les données de l'interrogatoire sont peu convaincantes l'utilisation de céphalosporines est parfois proposée [23, 34]. Selon les CDC et des experts en maladies infectieuses en reprenant l'histoire clinique détaillée de l'allergie à la pénicilline, le praticien peut déterminer si le patient a présenté une réaction anaphylactique à la pénicilline dans le passé [101].

#### 4.1.7. Nécessité de poursuivre par des tests allergologiques

L'allergie à la pénicilline n'affectant pas le quotidien des patientes, les questionnaires de l'étude sont majoritairement incomplets et interpellent. Est-ce un problème d'éducation des patientes concernant l'importance de cette classe thérapeutique ? Est-ce parce qu'il existe des alternatives thérapeutiques que les patientes semblent peu intéressées par leur allergie ? Est-ce parce que les médecins n'insistent pas suffisamment sur l'importance de cette classe médicamenteuse ?

Pourtant plus de 70% des patientes interrogées souhaiteraient une consultation allergologique, ce qui montre qu'il y a un intérêt à connaître l'existence ou non de cette allergie et ce, quel que soit le type d'allergie :

- 61% des allergiques sévères souhaiteraient une consultation spécialisée ;
- 67% des allergiques non sévères souhaiteraient une consultation spécialisée ;
- 67% des patientes classées dans les non allergiques souhaiteraient une consultation spécialisée.

Est-ce donc le manque d'information concernant la possibilité de confirmer ou non l'allergie qui est responsable de ce désintérêt face à celle-ci ? D'autre part, les réponses montrent également la difficulté pour les patientes de discerner les symptômes allergiques, les effets indésirables médicamenteux (ex : intolérance digestive, mycose) et les signes concernant la maladie initiale (ex : scarlatine, fièvre).

Selon *Mertes*, chez l'enfant seul le quart des réactions attribuées à des antibiotiques résulte d'une authentique réaction d'hypersensibilité médicamenteuse [23]. Pour *Ponvert*,

chez les patients traités par des médicaments antiinfectieux, plus de la moitié des réactions susceptibles d'évoquer une réaction allergique est attribuée aux  $\beta$ lactamines. Les bilans allergologiques montrent qu'en moyenne, seuls 13 à 14% de ces patients sont réellement allergiques à ces antibiotiques [36]. *Gruchalla* met évidence que parmi les patients suspects d'allergie aux  $\beta$ lactamines avec des test cutanés négatifs, seuls 8% répondent positivement aux tests de provocation [28]. *Demoly* rappelle qu'un diagnostic de certitude, basé sur une enquête allergologique effectuée dans un centre spécialisé est important car, si une allergie vraie est démontrée, une nouvelle administration du médicament suspect, ainsi que des substances de structure proche, exposent à un risque de récurrence grave [21].

#### **4.2. Discussion autour de la méthodologie**

Les deux populations sont comparables : issues de la même maternité de niveau 3, les patientes avaient une moyenne d'âge comparable (30 ans dans l'étude rétrospective versus 30,6 dans l'étude prospective).

Dans l'étude rétrospective, les données concernant les patientes allergiques ont été entièrement recueillies ce qui permet de comparer cette population à celle de l'étude prospective.

#### **4.3. Limites de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique sur un temps court. Le changement de méthode pour l'étude prospective, où certaines patientes ont été interrogées directement par le médecin selon le questionnaire, a pu engendrer quelques biais. La validité du questionnaire n'a pas été étudié et il manque peut être quelques items tel que l'existence de traitements associés à l'antibiotique ou l'indication du traitement. Par ailleurs, la qualité des informations est difficile à évaluer : dans certains cas la réaction présumée a eu lieu plusieurs années avant le questionnaire réduisant ainsi la probabilité de documenter l'allergie à la pénicilline. Les études déclaratives posent le problème de la valeur médicale des déclarations faites par les patients et des éléments retenus pour évoquer un diagnostic. Notre questionnaire a été réalisé dans un langage relativement simplifié afin d'être compris par tous. De plus, la plupart des questions sont fermées et volontairement courtes, dans le but d'augmenter la participation des patientes.

L'exclusion de l'allergie sur la seule histoire clinique est controversée en allergologie [116]. Seules 8% des patientes de l'étude ont pu être exclues des allergiques, 7% restent inclassables. Néanmoins 47% sont classées en allergiques non sévères. Ces dernières peuvent recevoir une céphalosporine pendant le travail d'après les *CDC*. En effet, pour *Salkind* l'histoire détaillée des patients peut permettre aux cliniciens d'exclure les faux allergiques à la pénicilline sans test préalable. Il constate que seulement 10% à 20% des patients rapportant des antécédents d'allergie à la pénicilline sont vraiment allergiques lorsque celle-ci est évaluée par des tests cutanés [116]. Cependant, il existe une faible corrélation entre l'histoire clinique et la positivité des tests selon la revue de littérature de *Solensky* où 33% des patients ayant des antécédents d'allergie vague ont été testés positifs aux tests cutanés. Ces résultats indiquent donc que, comme les patients ayant des antécédents convaincants, les patients ayant des antécédents allergiques vagues devraient subir un test cutané avant l'administration de pénicilline [130].

# ***CONCLUSION***

Il n'est pas rare, au cours d'un interrogatoire médical, que les patientes se déclarent allergiques à la pénicilline. Une fois l'allergie notifiée dans le dossier médical, la patiente sera étiquetée « allergique » probablement pour le reste de sa vie. Une réexposition avec le médicament responsable implique la possibilité d'un accident ultérieur plus grave. Cela conduit le plus souvent à une proposition d'éviction abusive de la molécule voire de sa famille, car la proximité de structure laisse craindre des réactions croisées. Pourtant, plusieurs études estiment que seulement 10% des patients rapportant une allergie à la pénicilline présentent une allergie vraie à cette molécule, c'est-à-dire par un mécanisme immunologique. En effet, souvent il ne s'agit pas de réactions immunoallergiques à l'antibiotique, mais d'une infection intercurrente ou encore d'effets secondaires pharmacologiques de la molécule.

La complexité physiopathologique des allergies médicamenteuses entraîne une difficulté de leur diagnostic. Le médecin généraliste est souvent le premier consulté lors d'épisode allergique et a un rôle d'information et d'éducation de la patiente. La confirmation de l'allergie à la pénicilline par des tests est rarement proposée par les médecins non allergologues [131].

À l'aide d'un questionnaire simple et rapide à réaliser, cette étude a permis de distinguer les patientes allergiques à la pénicilline. Ce questionnaire pourrait éventuellement être utilisé par les médecins de toutes les spécialités. Bien souvent, il est difficile d'obtenir des antécédents cliniques précis. Ce questionnaire prend en compte les données cliniques. Il semble être un outil intéressant. En effet, il a précisé l'allergie dans 80% des dossiers étudiés.

La pertinence de ce questionnaire pourra être analysée par des tests allergologiques. Ils auront lieu à distance de l'accouchement. Ils pourront être étudiés ultérieurement lors d'un prochain travail de recherche. Car, un bilan allergologique demeure indispensable afin d'obtenir un diagnostic de certitude et pour mettre en place des mesures de prévention. Ces mesures sont à la fois générales et individuelles. Les mesures générales correspondent à la déclaration systématique aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux départements de pharmacovigilance des laboratoires qui commercialisent le ou les médicaments en cause

[132] : « Article R. 5144-19. - Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. » [133] (**Annexe 6**). Sur le plan individuel, on remet alors à la patiente « une carte de l'allergique » spécifiant le ou les produits en cause. La liste est établie par les services d'allergologie et/ou les centres de pharmacovigilance à partir du dictionnaire Vidal.

**Signature du Président de Jury : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

# ***BIBLIOGRAPHIE***

- 
- [1] Faure, S., **Les pénicillines**, *Actualités pharmaceutiques*, 2008, 476, 43-46.
- [2] Bud, R., **Les enjeux de la découverte de la pénicilline**, *La Recherche*, 1997, 304, 76.
- [3] Helfand, W.H., **Histoire des antibiotiques**, *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1982, 70 (252), 69-71.
- [4] Grappin, M., P. Chavanet, H. Portier, **Bêtalactamines**, *Traité de Médecine Akos*, 2007.
- [5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), **Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France**, *Rapport thématique*, 2012.
- [6] Agence du Médicament (AM), **Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire**, *Observatoire National des prescriptions et des consommations des médicaments*, 1998.
- [7] Institut de Veille Sanitaire, **Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques**, *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2012, 42-43.
- [8] Rebelo Gomes, E., P. Demoly, **Epidemiology of hypersensitivity drug reactions**, *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2005, 5, 309-316.
- [9] Demoly, P., **Les allergies médicamenteuses**, *Médecine Thérapeutique/ Pédiatrie*, 2007, 10 (1), 34-43.
- [10] Demoly, P., Hillaire-Buys, D., Raison-Peyron, N., Godard, P., Michel, F-B., et Bousquet, J., **Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses M/S : médecine sciences**, 2003, 19 (3), 327-336.
- [11] Haouichat, H., L. Guénard, S. Bourgeois, G. Pauli, F. de Blay, **Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2002, 42 (8), 779-792.
- [12] Amans, J.-M., **Evaluation du surcoût des allergies à la pénicilline en médecine générale**, *Thèse de docteur en médecine générale*, 2001, Université Henri Poincaré - Nancy 1, 1-174.
- [13] Chaabane, A., K. Aouam, N.A. Boughattas, M. Chakroun, **Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités**, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2009, 39 (5), 278-287.
- [14] Raevens, N., **Allergie aux pénicillines: au delà du flou artistique**, *La Revue de la Médecine Générale* 2006, 234, 302-309.
- [15] Johansson, S.G.O., J.O.B. Hourihane, J. Bousquet, C. Brujnzeel-Koomen, S. Dreborg, T. Haahtela, M.L. Kowalski, N. Mygind, J. Ring, P. Van Cauwenberge, M. Van Hage-Hamsten, B. Wüthrich, **A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force**, *Allergy*, 2001, 56 (9), 813-824.

- [16] Johansson, S.G.O., J. O'B Hourihane, J. Bousquet, C. Bruijnzeel-Koomen, S. Dreborg, T. Haahtela, M.L. Kowalski, N. Mygind, J. Ring, P. van Cauwenberge, M. van Hage-Hamsten, B. Wüthrich, **Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue): Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004, 44 (2), 218-230.
- [17] Société Française d'Anesthésie et Réanimation, Société Française d'Allergologie, **Prévention du risque allergique préanesthésique**, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2011, 30, 212-222.
- [18] World Health Organisation, **The importance of pharmacovigilance**, *Safety monitoring of medicinal product*, 2002, Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf> (consulté le 30/09/2013).
- [19] Edwards, I.R., J.K. Aronson, **Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management**, *The Lancet*, 2000, 356 (9237), 1255-1259.
- [20] Pradal, M., J. Binbaum, D. Vervloet, **Allergies Médicamenteuses**, in *Traité Allergologie*, Médecine Sciences FLAMMARION, 2003, 739-773.
- [21] Demoly, P., **Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2008, 48 (1), 32-38.
- [22] Demoly, P., D. Messaad, S. Benahmed, D. Hillaire-Buys, J.P. Blayac, P. Godard, F.B. Michel, J. Bousquet, I. Clinique des Maladies Respiratoires, U. Ifr Hôpital Arnaud de Villeneuve Et Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Saint-Charles Montpellier, F.R.A., **Les réactions immuno-allergiques d'origine médicamenteuse : données épidémiologiques et cliniques**, *Thérapie*, 2000, 55 (1), 13-19.
- [23] Mertes, P.-M., J.-L. Guéant, P. Demoly, **L'allergie aux antibiotiques**, *Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation*, 2007, 535-546.
- [24] Chaves, P., M.J. Torres, A. Aranda, S. Lopez, G. Canto, M. Blanca, C. Mayorga, **Natural killer–dendritic cell interaction in lymphocyte responses in hypersensitivity reactions to betalactams**, *Allergy*, 2010, 65 (12), 1600-1608.
- [25] Ponvert, C., **Réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments. Partie 1: épidémiologie, génétique, physiopathologie, diagnostic, prévention, médicaments anti-infectieux**, *Revue Française d'Allergologie*, 2011, 51 (4), 458-468.
- [26] Rozières, A., M. Vocanson, K. Rodet, J. Benetiere, J. Bienvenu, F. Berard, A. Hennino, J.F. Nicolas, **CD8+ T cells mediate skin allergy to amoxicillin in a mouse model**, *Allergy*, 2010, 65 (8), 996-1003.
- [27] Zawodniak, A., P. Lochmatter, D. Yerly, T. Kawabata, M. Lerch, N. Yawalkar, W.J. Pichler, **In vitro detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases**, *Allergy*, 2010, 65 (3), 376-384.

- [28] Gruchalla, R., M. Pirmohamed, **Antibiotic allergy**, *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354 (6), 601-609.
- [29] Malinovsky, J.M., D. Vervloet, M.C. Laxenaire, **Y a-t-il des facteurs favorisant la réaction allergique, inhérents au terrain, aux médicaments, à la technique d'utilisation? Indication du bilan prédictif**, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2002, 21 (1), 129-150.
- [30] Berthélémy, S., **Les allergies: mécanismes, symptomatologie et prise en charge**, *Actualités pharmaceutiques*, 2011, 507, 9-26.
- [31] Descotes, J., Choquet-Kastylevsky, G., **Gell and Coombs's classification: is it still valid?**, *Toxicology*, 2001, 158, 43-49.
- [32] Levine, B.B., **Immunologic Mechanisms of Penicillin Allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man**, *New England Journal of Medicine*, 1966, 275 (20), 1115-1125.
- [33] Lucas-Polomeni, M.-M., C. Rochefort-Morel, Y. Delaval, **Bilan allergologique lors de la consultation de préanesthésie: pour qui? Comment?**, *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 2008, 12 (3), 158-166.
- [34] Kelkar, P., J. Li, **Cephalosporin Allergy**, *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345 (11), 804-809.
- [35] Galera, C., D. Kacimi, A. Jolivet, P.J. Bousquet, P. Demoly, **Allergie aux céphalosporines: intérêt des tests cutanés**, *Revue Française d'Allergologie*, 2010, 50 (4), 398-405.
- [36] Ponvert, C., P. Scheinmann, **Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux bêtalactamines**, *Archives de Pédiatrie*, 2003, 10 (7), 658-665.
- [37] Romano, A., F. Gaeta, R.L. Valluzzi, C. Caruso, G. Rumi, P.J. Bousquet, **IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems**, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 126 (5), 994-999.
- [38] Leynadier, F., **Tests cutanés pour le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux et aux antibiotiques**, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2002, 21 (1), 113-120.
- [39] Pichichero, M.E., **Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift**, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2007, 57 (3), 13-18.
- [40] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), **Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses**, 2005, 1-25.

- [41] Bousquet, P.J., P. Demoly, **Les urticaires au cours d'un traitement anti-infectieux: le médicament est-il vraiment souvent en cause?**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2006, 46 (3), 288-294.
- [42] Hamzaoui, A., **Allergie aux anti-infectieux**, *Revue des Maladies Respiratoires*, 2006, 23 (4), 70-72.
- [43] Demoly, P., B. Arnoux, **Explorations biologiques des allergies médicamenteuses**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004, 44 (5), 450-455.
- [44] Geffriaud, T., A.S. Brunet, S. Ktiouet, V. Chambost, A. Rozières, F. Bérard, J.F. Nicolas, N. Gunera-Saad, **Découverte inattendue d'une hypersensibilité immédiate à l'amoxicilline**, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007, 134 (11), 867-868.
- [45] Dutau, G., et al., **Allergies aux antibiotiques**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004, 44 (8), 671-673.
- [46] Demoly, **Controverse: les tests de provocation médicamenteux assurent toujours le diagnostic d'allergie médicamenteuse**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2007, 47 (3), 240-243.
- [47] Mirakian, R., P.W. Ewan, S.R. Durham, L.J.F. Youlten, P. Dugué, P.S. Friedmann, J.S. English, P.A.J. Huber, S.M. Nasser, **BSACI guidelines for the management of drug allergy**, *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, 39 (1), 43-61.
- [48] Demoly, P., J. Bousquet, **Drug allergy diagnosis work up**, *Allergy*, 2002, 57, 37-40.
- [49] Torres, M.-J., M. Blanca, J. Fernandez, A. Romano, A. De Weck, W. Aberer, K. Brockow, W.J. Pichler, P. Demoly, **Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics**, *Allergy*, 2003, 58 (10), 961-972.
- [50] Ponvert, C., **Nouveautés en allergie médicamenteuse**, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2008, 23 (1), 49-53.
- [51] Macy, E., E. Goldberg, K. Ponn, **Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy**, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2010, (105), 136-141.
- [52] Romano, A., M. Blanca, M.J. Torres, A. Bircher, W. Aberer, K. Brockow, W.J. Pichler, P. Demoly, **E.a.t.E.i.g.o.d. hypersensitivity, Diagnosis of nonimmediate reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics**, *Allergy*, 2004, 59 (11), 1153-1160.
- [53] Haute Autorité de Santé (HAS), **Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques** *Service Affections longue durée et accords conventionnels*, 2005
- [54] Luque, I., L. Leyva, M. José Torres, M. Rosal, C. Mayorga, J.M. Segura, M. Blanca, C. Juárez, **In vitro T-cell responses to  $\beta$ -lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions**, *Allergy*, 2001, 56 (7), 611-618.

- [55] Fontaine, C., C. Mayorga, P.J. Bousquet, B. Arnoux, M.J. Torres, M. Blanca, P. Demoly, **Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate  $\beta$ -lactam allergy**, *Allergy*, 2007, 62 (1), 47-52.
- [56] Bousquet, P.J., F. Rance, A. Deschildre, F. de Blay, J.Y. Lefrant, P. Demoly, **Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2007, 47 (4), 323-332.
- [57] Messaad, D., H. Sahla, S. Benahmed, P. Godard, J. Bousquet, P. Demoly, **Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction**, *Annals of Internal Medicine*, 2004, (140), 1001-1006.
- [58] Imbart-Comte, L., P. Demoly, **Les accoutumances médicamenteuses**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004, 44 (3), 308-314.
- [59] Aberer, W., A. Bircher, A. Romano, M. Blanca, P. Campi, J. Fernandez, K. Brockow, W.J. Pichler, P. Demoly, for ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity, **Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations**, *Allergy*, 2003, 58 (9), 854-863.
- [60] Martin, M., G. Wurpts, H. Ott, J.M. Baron, S. Erdmann, H.F. Merk, B. Sachs, **In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry**, *Allergy*, 2010, 65 (1), 32-39.
- [61] Jurado-Palomo, J., R. Cabañas, N. Prior, I. Bobolea, A. Fiandor-Román, M. López-Serrano, S. Quirce, T. Bellón, **Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports**, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2010, 20, 433-436.
- [62] Blanca, M., B.Y.H. Thong, **Allergic drug reactions: from basic research to clinical practice**, *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2011, 11, 275-278.
- [63] Torres, M.J., M. Blanca, E.i.g.o.d.h. the European Network for Drug Allergy and the, **Importance of skin testing with major and minor determinants of benzylpenicillin in the diagnosis of allergy to betalactams. Statement from the European Network for Drug Allergy concerning AllergoPen withdrawal**, *Allergy*, 2006, 61 (8), 910-911.
- [64] Bursztejn, A.-C., A.-C. Rat, P. Tréchet, J.-F. Cuny, J.-L. Schmutz, A. Barbaud, **Résultats des tests cutanés dans l'exploration des toxidermies**, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2010, (137), 688-694.
- [65] Pegler, S., B. Healy, **In Patients allergic to penicillin, consider second and third generation cephalosporins for life threatening infections**, *British Medical Journal*, 2007, 335-991
- [66] Sanz, M.L., P.M. Gamboa, I. Antépara, C. Uasuf, L. Vila, C. Garcia-Avilés, M. Chazot, A.L. De Weck, **Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63**

- expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics**, *Clinical & Experimental Allergy*, 2002, 32 (2), 277-286.
- [67] Mayorga, C., M.L. Sanz, P.M. Gamboa, B. Garcia, **In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update**, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2010, 20 (2), 103-109.
- [68] Demoly, P., V. Piette, D. Messaad, **Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ?**, *Revue des Maladies Respiratoires*, 2002, 19 (2), 260-262.
- [69] Demoly, P., A.M. Bencherioua, V. Kvedariene, D. Messaad, H. Sahla, S. Benahmed, J. Bousquet, l'Enda, **Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2000, 40 (4), 494-499.
- [70] Demoly, P., R. Kropf, W.J. Pichler, A. Bircher, **Drug hypersensitivity: questionnaire**, *Allergy*, 1999, 54 (9), 999-1003.
- [71] Elefant, E., D. Beghin, **Le passage transplacentaire des médicaments**, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2009, 193 (5), 1043-1057.
- [72] Centre de Référence sur les Agents Tératogène (CRAT), **Médicaments et grossesse: Les grandes lignes du raisonnement**, 2012, Available from: [http://www.lecrat.org/articlePrint.php3?id\\_article=24](http://www.lecrat.org/articlePrint.php3?id_article=24) (consulté le 30/09/2013)
- [73] Jacqz-Aigrain, E., R. Serreau, **Pharmacologie foetomaternelle : risques des médicaments en cours de grossesse, traitements médicamenteux du fœtus**, *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2002, 1-8 [Article 4-002-M-10].
- [74] Robert-Gnansia, E., **Antibiotiques et grossesse**, *EMC - Obstétrique*, 2006, 1-10 [Article 5-020-A-80].
- [75] Bourget, P., V. Quinquis-Desmaris, H. Fernandez, **Pharmacocinétique clinique des antibiotiques au cours de la grossesse : méthodes d'études et apports à la prescription**, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1994, 24 (6), 1107-1122.
- [76] Vidal, **Le dictionnaire VIDAL**. 2013.
- [77] Arnaud, E., L. Spiesser-Robelet, O. Bourdon, O. Sibony, **Antibiotiques et grossesse**, *Antibiotiques*, 2009, 11 (2), 65-80.
- [78] Bouvet, E., E. Casalino, **Chimioprophylaxie des maladies infectieuses**, *EMC Maladies infectieuses*, 2009, Article 8-002-D-10.
- [79] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), **Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce**, *Recommandations pour la pratique clinique*, 2001.

- [80] Berthier, A., L. Sentilhes, L. Hamou, D. Renoult-Litzler, S. Marret, L. Marpeau, **Antibiotiques en fin de grossesse. A propos de cinq réactions allergiques sévères**, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2007, 35 (5), 464-472.
- [81] Fernandez, H., Y. Ville, P. Bourget, **Antibioprophylaxie en obstétrique**, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1994, 24, Supplement 6, 1123-1136.
- [82] Blond, M.-H., P. Poulain, F. Gold, E. Bingen, H. Watier, R. Quenti, **Infection bactérienne maternofoetale**, *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Obstétrique 2004:1-40 [Article 5-040-C-10]*, 2004.
- [83] Clifford, V., S.M. Garland, K. Grimwood, **Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century**, *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2011, 48 (9), 808-815.
- [84] Barcaite, E., A. Bartusevicius, R. Tameliene, M. Kliucinskas, L. Maleckiene, R. Nadisauskiene, **Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries**, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2008, 87 (3), 260-271.
- [85] Honderlick, P., J. Gravisse, P. Cahen, D. Vignon, **Bilan bactériologique de six ans de dépistage du streptocoque de groupe B (SGB) au cours du dernier trimestre de la grossesse**, *Pathologie Biologie*, 2010, 58 (2), 144-146.
- [86] Viala, C., P. Deruelle, **Pour la pratique systématique du dépistage du streptocoque B dans le suivi de grossesse**, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2011, 39 (5), 321-323.
- [87] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), **Infections cervico-vaginales et grossesse**, 1997, Available from: <http://www.cngof.asso.fr/> (consulté le 30/09/2013)
- [88] Krohn, M.A., S.L. Hillier, C.J. Baker, **Maternal Peripartum Complications Associated with Vaginal Group B Streptococci Colonization**, *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179 (6), 1410-1415.
- [89] Luck, S., M. Torny, K. d'Agapeyeff, A. Pitt, P. Heath, A. Breathnach, A.B. Russell, **Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease**, *The Lancet*, 2003, 361 (9373), 1953-1954.
- [90] Chhuy, T., G. Mansour, A. Zejli, C. Bouquigny, S. Bock, P. Abboud, **Dépistage du streptocoque de groupe B pendant la grossesse: à propos de 1 674 prélèvements**, *Journal de Gynécologie Obsétrique et Biologie de la Reproduction*, 2005, 34 (4), 328-333.
- [91] Aujard, Y., **Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires**, *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie - Maladies infectieuses 2011:1-26 [Article 4-002-R-90]*, 2011.

- [92] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), **Item 88 : Infections génitales de la femme : Salpingites**, 2011, Available from: [http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item88\\_2/site/html/1.html](http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item88_2/site/html/1.html) (consulté le 30/09/2013)
- [93] Thibaudon Baveux, C., A. Stroebel Noguer, I. Boulard Mallet, M. Djavadzadeh-Amini, N. Kacet, P. Truffert, D. Subtil, J.-P. Dubos, **Prévention des infections bactériennes néonatales précoces à streptocoque B : L'expérience du CHRU de Lille en 2005**, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2008, 37 (4), 392-399.
- [94] Institut Pasteur, **Streptocoques A et B**, 2013, Available from: <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/streptococcies-a-et-b> (consulté le 30/09/2013)
- [95] Schrag, S.J., E.R. Zell, R. Lynfield, A. Roome, K.E. Arnold, A.S. Craig, L.H. Harrison, A. Reingold, K. Stefonek, G. Smith, M. Gamble, A. Schuchat, **A Population-Based Comparison of Strategies to Prevent Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Neonates**, *New England Journal of Medicine*, 2002, 347 (4), 233-239.
- [96] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), **Prevention of perinatal group B streptococcal disease Revised Guideline from CDC**, 2002, 5.
- [97] Garland, S.M., E. Cottrill, L. Markowski, C. Pearce, V. Clifford, D. Ndisang, N. Kelly, A.J. Daley, G.B.S. for the Australasian Group for Antimicrobial Resistance, Resistance Study Group, **Antimicrobial resistance in group B streptococcus: the Australian experience**, *Journal of Medical Microbiology*, 2011, 60 (2), 230-235.
- [98] Menard, J.-P., F. Bretelle, **Infections cervicovaginales au cours de la grossesse (recommandations)**, *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Obstétrique 2009:1-10 [Article 5-047-G-30]*, 2009.
- [99] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), **Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010**, *Recommendations and Reports*, 2010, 1-32.
- [100] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), **Rupture prématurée des membranes**, 1999, Available from: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_06.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_06.HTM) (consulté le 30/09/2013).
- [101] Matteson, K.A., S.P. Lievens, B. Catanzaro, M.G. Phipps, **Intrapartum group B streptococci prophylaxis in patients reporting a penicillin allergy**, *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111, 356-364.
- [102] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), **La menace d'accouchement prématuré à membranes intactes**, 2002, Available from: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_10.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_10.HTM) (consulté le 30/09/2013)
- [103] Menthonnex, E., **Menace d'accouchement prématuré**, *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence 2007:1-12 [Article 25-070-B-10]*, 2007.

- [104] Ancel, P.Y., **Menace d'accouchement prématuré et travail prématuré à membranes intactes : physiopathologie, facteurs de risque et conséquences**, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2002, 31 (7), 10-21.
- [105] Boselli, E., L. Bouvet, T. Rimmelé, D. Chassard, B. Allaouchiche, **Antibioprophylaxie pour césarienne avant incision ou après clampage du cordon? Méta-analyse**, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, 28 (10), 855-867.
- [106] Fernandez, H., **Antibioprophylaxie dans les césariennes et les interruptions volontaires de grossesse**, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 1994, 13, Supplement 1, 128-134.
- [107] Boselli, E., L. Bouvet, D. Chassard, **Antibioprophylaxie pour césarienne**, *Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation*, 2008, 383-389.
- [108] Cecatti, J., **Antibiotic prophylaxis for caesarean section**, 2005, Available from: [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/childbirth/caesarean/jgccom/fr/#](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/caesarean/jgccom/fr/#) (consulté le 30/09/2013)
- [109] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), **Livret Médicaments et Grossesse**, 2005.
- [110] Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, **Listeriose**, in *Maladies Infectieuses et Tropicales*, E. Pilly, 2006, 380-384.
- [111] Piette, V., P. Demoly, **Tests allergiques durant la grossesse**, *Revue Française d'Allergologie*, 2009, 49 (5), 443-446.
- [112] Dean, A., J. Dean, D. Coulombier, K. Brendel, D. Smith, A. Burton, R. Dicker, K. Sullivan, R. Fagan, T. Arner, **Epi Info, Version 6: Un traitement de texte, une base de données et un ensemble des programmes statistiques pour la Santé Publique sur micro-ordinateurs.**, *Atlanta, Georgie, USA*, 1995.
- [113] Ring, J., H. Laubenthal, K. Messner, **Incidence and classification of adverse reactions to plasma substitutes**, *Klin Wochenschr*, 1982, 60 (17), 997-1002.
- [114] Gallen, C., **Allergie aux hyménoptères : quel diagnostic?**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2007, 47 (2), 19-24.
- [115] Van Dyke, M.K., C.R. Phares, R. Lynfield, A.R. Thomas, K.E. Arnold, A.S. Craig, J. Mohle-Boetani, K. Gershman, W. Schaffner, S. Petit, S.M. Zansky, C.A. Morin, N.L. Spina, K. Wymore, L.H. Harrison, K.A. Shutt, J. Baretta, S.N. Bulens, E.R. Zell, A. Schuchat, S.J. Schrag, **Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus**, *New England Journal of Medicine*, 2009, 360 (25), 2626-2636.
- [116] Salkind, A.R., P.G. Cuddy, J.W. Foxworth, **Is this patient allergic to penicillin?: An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy**, *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285 (19), 2498-2505.

- [117] Branellec, A., M. Thomas, O. Fain, A. Kettaneh, J. Stirnemann, E. Letellier, **Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis**, *La Revue de Médecine Interne*, 2008, 29 (4), 271-276.
- [118] Kerr, J.-R., **Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients.**, *British Journal of Clinical Practice*, 1994, 48 (1), 5-7.
- [119] Romano, A., M.D. Fonso, A. Venuti, A. De Santis, A. Romito, G.B. Gasbarrini, R. Manna, **Delayed Hypersensitivity to Aminopenicillins Is Related to Major Histocompatibility Complex Genes**, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 1998, 80 (5), 433-437.
- [120] Muris, C., M. Lemonnier, M. Herlicoviez, M. Dreyfus, **Prévention des infections maternofoetales à streptocoque B: Application des recommandations de l'Anaes**, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010, 39 (7), 554-559.
- [121] Spaetgens, R., K. DeBella, D. Ma, S. Robertson, M. Mucenski, H. Dele Davies, **Perinatal antibiotic usage and changes in colonization and resistance rates of group B streptococcus and other pathogens**, *Obstetrics & Gynecology*, 2002, 100 (3), 525-533.
- [122] Critchfield, A.S., S.P. Lievense, C.A. Raker, K.A. Matteson, **Group B Streptococcus prophylaxis in patients who report a penicillin allergy: a follow-up study**, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, 204 (2), 150.e1-150.e8.
- [123] Gibbs, R.S., **Emerging Infections in Obstetric and Gynecologic Practice**, *Obstetrics & Gynecology*, 2006, 108 (3), 480-481.
- [124] Pearlman, M.D., C.L. Pierson, R.G. Faix, **Frequent Resistance of Clinical Group B Streptococci Isolates to Clindamycin and Erythromycin**, *Gynecology & Obstetric*, 1998, 92 (2), 258-261.
- [125] Blaschke, A.J., L.S. Pulver, E.K. Korgenski, L.A. Savitz, J.A. Daly, C.L. Byington, **Clindamycin-Resistant Group B Streptococcus and Failure of Intrapartum Prophylaxis to Prevent Early-Onset Disease**, *The Journal of Pediatrics*, 2010, 156 (3), 501-503.
- [126] Quay, L., **Intérêt d'un questionnaire simplifié pour l'évaluation des patients se déclarant allergique à la pénicilline**, *Thèse de docteur en médecine générale*, 2010, Université Joseph Fourier - Faculté de médecine de Grenoble, 1-32.
- [127] Borch, J.E., K.E. Andersen, C. Bindsvlev-Jensen, **The Prevalence of Suspected and Challenge-Verified Penicillin Allergy in a University Hospital Population**, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2006, 98 (4), 357-362.
- [128] Chandra, R., S. Joglekar, E. Tomas, **Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin** *Archives of Disease in Childhood*, 1980, 55 (11), 857-860.

- [129] Benahmed, S., M. Picot, D. Hillaire-Buys, J. Blayac, P. Dujols, P. Demoly, **Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions**, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2005, 61 (7), 537-541.
- [130] Solensky, R., H.S. Earl, R.S. Gruchalla, **Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients**, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2000, 85 (3), 195-199.
- [131] Puchner Jr, T.C., M.C. Zacharisen, **A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy**, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2002, 88 (1), 24-29.
- [132] Bousquet, P.J., I. Dreyfus, J.P. Daures, P. Demoly, **Observatoires de santé, observatoires du médicament, vigilance et registres**, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004, 44 (8), 659-663.
- [133] Journal Officiel de la République Française, **Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique**, 1995, Available from:  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000531081&categorieLien=id> (consulté le 30/09/2013)

# ***ANNEXES***

**Annexe 1 : Actuel protocole antibioprofylaxie hôpital Jeanne de Flandre**

C.H.R.U. de LILLE Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique d'Obstétrique Hôpital Jeanne de Flandre	<b>ANTIBIOPROPHYLAXIE DU STREPTOCOQUE B EN COURS DE TRAVAIL</b>	Numéro : PR/OBS/051 Version : 3 / 3 Date : 25 mai 2012 Page 1 sur 2
REDACTION S Dépret, JP Dubos C. Barré, K. Faure, E. Closset	VERIFICATION Commission des Anti Infectieux du 27 mars 2012	APPROBATION Réunion de Protocoles de la clinique d'Obstétrique

Merci de nous transmettre vos remarques sur des imprécisions, des oublis ou des thèmes que vous souhaiteriez voir traiter. C'est le seul moyen d'adapter ces protocoles à notre pratique. Mail : [e-closset@chru-lille.fr](mailto:e-closset@chru-lille.fr)

**Ce protocole de conduite à tenir comporte 2 parties :**

- 1) antibioprofylaxie proprement dite
- 2) cas particulier des contextes infectieux avérés (chorioamnionite, infection urinaire...)

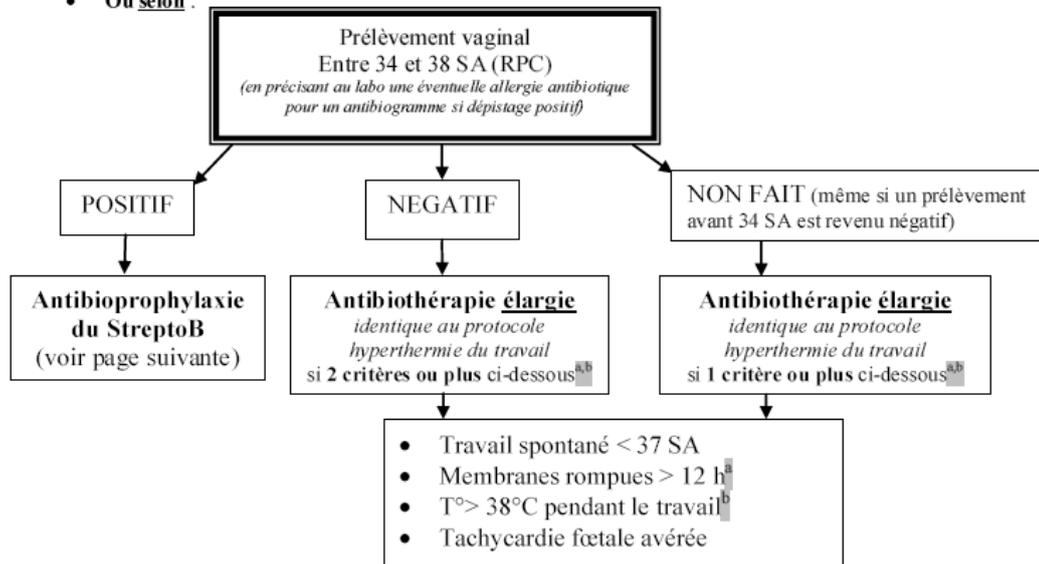
**I. ANTIBIOPROPHYLAXIE DU STREPTOCOQUE B EN COURS DE TRAVAIL**

Le but est de protéger l'enfant en anténatal.

**INDICATIONS :**• **D'emblée si :**

- Antécédent d'infection néonatale à Streptocoque B  
(on exclut le portage lors d'une grossesse antérieure sans infection transmise)
- Présence de Streptocoque B urinaire pendant la grossesse (traité ou non)
- Présence de Streptocoque B vaginal pendant la grossesse  
(quelque soit l'âge gestationnel lors du prélèvement)

Dans ces 3 situations, le PV 34-38 SA est inutile

• **Ou selon :**

a. si RPM avant travail, voir protocole RPM

b. voir aussi le protocole *Hyperthermie en cours de travail* pour un éventuel élargissement de l'antibiothérapie

En cas de césarienne programmée, pas d'antibiothérapie avant la césarienne (sauf en cas de RPM ou de contexte infectieux avéré), mais BI systématique au nouveau né.

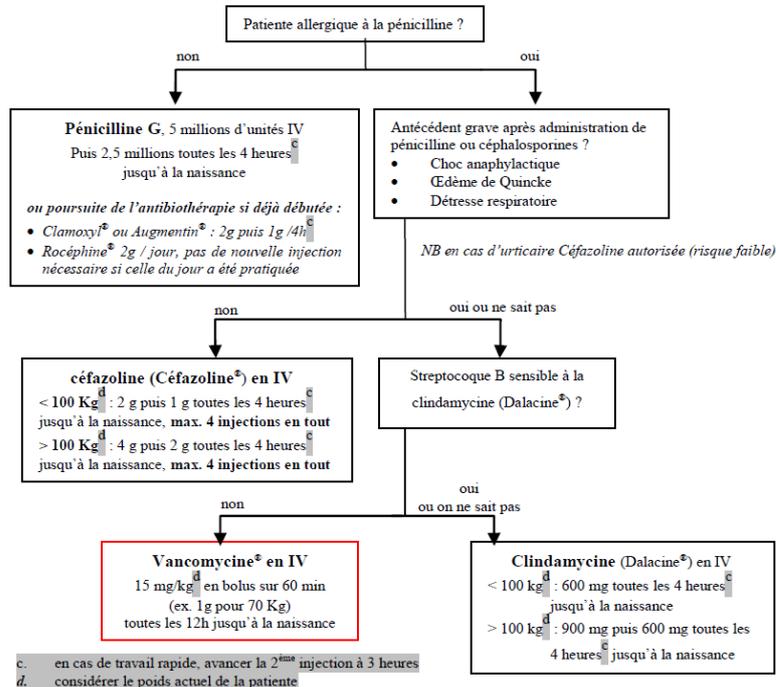
© Document interne, propriété du C.H.R.U. de LILLE

<b>C.H.R.U. de LILLE</b> Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique d'Obstétrique Hôpital Jeanne de Flandre	<b>ANTIBIOPROPHYLAXIE DU STREPTOCOQUE B EN COURS DE TRAVAIL</b>	<b>Numéro : PR/OBS/051</b> Version : 3 / 3 Date : 25 mai 2012 Page 2 sur 2
---	---	---

**PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE = PENICILLINE G DE PREMIERE INTENTION**

- ☞ Dès le début du travail
- ☞ Dès que possible si les membranes sont rompues.

Le streptocoque B est quasiment toujours sensible aux pénicillines, il est résistant à la clindamycine (Dalacine®) dans 8 à 15% des cas. En cas de prélèvement vaginal pour recherche de Streptocoque B : une allergie à la pénicilline est à spécifier au laboratoire pour antibiogramme en cas de recherche positive.



Attention en cas de révision utérine pour hémorragie de la délivrance, l'antibioprophylaxie habituelle de ce geste par 2g d'Augmentin® reste nécessaire si la patiente avait reçu de la pénicilline G ou du Clamoxyl® pendant le travail : le but est de protéger la mère de l'endométrite, notamment à E. Coli qui est parfois multirésistant.

- Nouveau-né :**
- penser au prélèvement gastrique (cf. protocole spécifique)
  - fiche de liaison pédiatrique : préciser le type d'antibiotique et le nombre d'injections

**2. EN CAS DE CONTEXTE INFECTIEUX AVERE en cours de travail**

(Hyperthermie importante, chorioamniotite, infection urinaire non traitée, patiente déjà sous antibiotique...)

Dans ce cas l'antibiothérapie a pour but de protéger à la fois la mère et l'enfant

**Voir les protocoles « hyperthermie en cours de grossesse », « hyperthermie en cours de travail », « infection urinaire » pour le traitement**

Si l'Augmentin® ou le Clamoxyl® est choisi: débiter par 2g IV puis 1g toutes les 4h (pour protéger l'enfant contre le Streptocoque B)

**Abréviations utilisées :**

PV : prélèvement vaginal  
RPC : recommandations pour la pratique clinique  
RPM : rupture prématurée des membranes  
BI : bilan infectieux

**Références :**

Recommandations ANAES 2001  
Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease  
Revised Guidelines from CDC, 2011

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

## **Annexe 2 : Questionnaire de l'étude prospective**

Madame,

Dans le cadre de ma thèse, je vous propose de remplir un auto-questionnaire, dont le but est d'évaluer la fréquence réelle des allergies à la Pénicilline et ainsi améliorer la prise en charge des patientes ayant besoin d'une antibiothérapie durant le travail en salle d'accouchement.

Ce travail, dont le sujet a été proposé par le Professeur Subtil (Gynécologue-Obstétricien, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille), est supervisé par le Professeur Faure (Infectiologue, Hôpital Calmette, Lille), le Docteur Grandbastien (Hygiéniste, Hôpital Calmette, Lille) et le Docteur Prévotat (Pneumologue-Allergologue, Hôpital Calmette, Lille).

Pour l'étude, nous vous demandons de répondre à ce court auto-questionnaire (7 questions), basé sur le travail du groupe européen de recherche sur les allergies médicamenteuses ENDA (*European Network of Drug Allergy*). Si vous l'acceptez, il est possible que vous soyez recontactée pour une consultation avec un allergologue. C'est la raison pour laquelle le questionnaire est nominatif. Les réponses nous permettront de comparer les données recueillies avec les données de la littérature et de réaliser une étude descriptive de la population.

Avec mes remerciements,

Audrey BEAUGENDRE,  
Interne de Médecine Générale

**1. Votre nom, votre date de naissance et vos coordonnées :**

--

**2. Depuis combien d'années êtes-vous allergique à la Pénicilline ?**

--

**3. Quel était le nom du médicament ?**

--

**4. Comment cette allergie s'est-elle manifestée ?****Symptômes cutanés :**

Eruption.....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Eczéma .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Urticaire.....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Purpura .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Œdème.....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Œdème de Quincke .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>

Autres (à préciser) : .....

**Symptômes respiratoires :**

Asthme, difficultés respiratoires, essoufflement .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Toux .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Modification de la voix .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Eternuement, rhinite .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Choc Anaphylactique .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Autres (à préciser) : .....				

**Symptômes digestifs :**

Diarrhées .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Nausées, Vomissements .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Douleurs abdominales .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Autres (à préciser) : .....				

**Symptômes Généraux :**

Hypotension .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Vertiges .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Sueurs .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Malaises .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Palpitations .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Fièvre .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Mycoses .....	OUI	<input type="checkbox"/>	NON	<input type="checkbox"/>
Autres (à préciser) : .....				

**5. Combien de temps après la prise du médicament sont apparus les premiers symptômes (quelques minutes, heures, jours, semaines)?**

**6. Quel en a été le traitement ?**

Hospitalisation..... OUI  NON

Corticoïdes ..... OUI  NON

Antihistaminique ..... OUI  NON

Un autre antibiotique..... OUI  NON

Autres (à préciser) : .....

**7. Les Pénicillines appartiennent à une famille d'antibiotiques, les bétalactamines qui sont les antibiotiques les plus prescrits du fait de leur grande efficacité sur de nombreuses bactéries. Ce sont également les antibiotiques les mieux tolérés, ceux qui présentent le moins d'effets secondaires graves et les moins coûteux. Ces différents atouts en font un traitement de choix pour de nombreuses infections. C'est pourquoi il est important de savoir si vous êtes réellement allergique à ces antibiotiques.**

Avez-vous effectué des tests allergologiques ?

Lesquels ?..... OUI  NON

Si non, accepteriez-vous d'effectuer des tests en consultation allergologique ? ..... OUI  NON

**Annexe 3 : Classification de Ring & Meßmer**

Grade	Manifestations cliniques
<b>I</b>	Symptômes cutanéomuqueux (érythème généralisé, urticaire avec ou sans angioœdème)
<b>II</b>	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux +/- dyspnée +/- symptômes cardiovasculaire +/- symptômes gastrointestinaux
<b>III</b>	Atteinte mono ou multiviscérale sévère : Choc anaphylactique, perte de conscience, trouble du rythme cardiaque, bronchospasme, collapsus
<b>IV</b>	Arrêt cardiorespiratoire

**Annexe 4 : Classification des manifestations anaphylactique selon Müller**

Stades	Manifestations cliniques
<b>Loco-régional</b>	Urticaire aiguë banale locale persistant 2 à 3 heures Œdème atteignant au moins 2 articulations de durée > 24 heures
<b>I (léger)</b>	Urticaire aiguë généralisé, prurit Sensation de malaise, anxiété
<b>II (modéré)</b>	<i>1 ou plusieurs signes de stade I, associés à au moins 2 signes suivants :</i> - Œdème - Oppression thoracique - Douleurs abdominales, nausées, diarrhées - Vertiges
<b>III (grave)</b>	<i>1 ou plusieurs signes de stade II, associés à au moins 2 signes suivants :</i> - Dyspnée - Dysphagie - Dysphonie - Confusion, impression de mort imminente
<b>IV (grave)</b>	<i>1 ou plusieurs signes de stade III, associés à au moins 2 signes suivants :</i> - Cyanose - Hypotension - Collapsus - Perte de connaissance - Syncope - Incontinence

**Annexe 5: Ancien protocole antibioprofylaxie hôpital Jeanne de Flandre**

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle d'Obstétrique Hôpital Jeanne de Flandre	PROCÉDURE INTERNE <b>ANTIBIOPROPHYLAXIE DU STREPTOCOQUE          B          EN COURS DE TRAVAIL</b>		PR/OBS/051 7 Décembre 2007 Version 1 Page 1 sur 2
	<b>REDACTION</b>	<b>VERIFICATION</b>	<b>APPROBATION</b>
	NOM : E. Closset, S Dépret, JP Dubos Fonction : Visa :	NOM : S. Amini, P. Dufour, F. Puech, D. Subtil, D. Thomas, P. Vaast, M. Cuisse, M.F. Hemout Fonction : PU-PH et PH Visa :	NOM : Collège d'Obstétrique (Pr Puech) Fonction : PU-PH et PH Visa :

*Merci de nous transmettre vos remarques sur des imprécisions, des oublis ou des thèmes que vous souhaitez voir traiter. C'est le seul moyen d'adapter ces protocoles à notre pratique. Mail : [e-closset@chru-lille.fr](mailto:e-closset@chru-lille.fr)*

Ce protocole de conduite à tenir comporte 2 parties :

- 1) antibioprofylaxie proprement dite
- 2) cas particulier des contextes infectieux avérés (chorioamniotite, infection urinaire...)

### I. ANTIBIOPROPHYLAXIE DU STREPTOCOQUE B EN COURS DE TRAVAIL

Le but est de protéger l'enfant en anténatal.

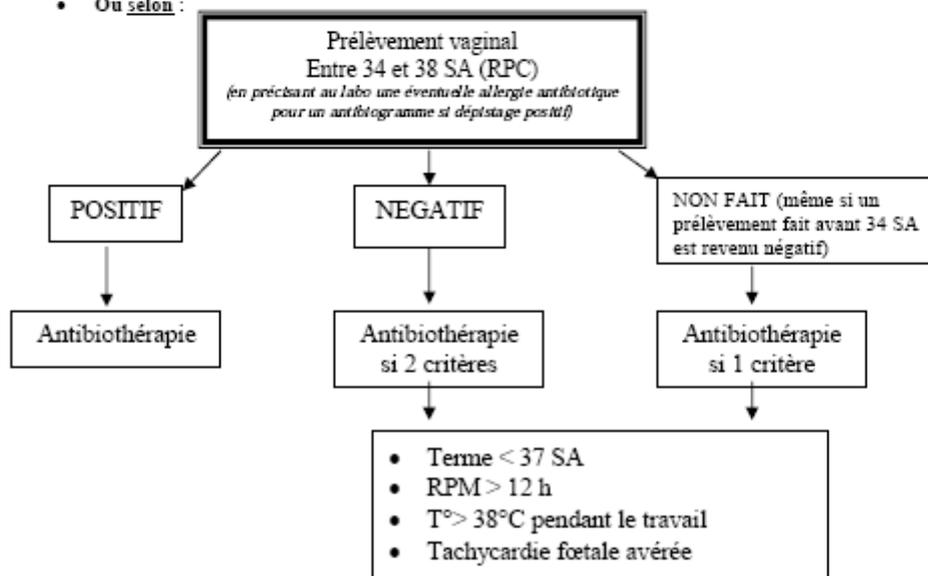
#### INDICATIONS :

• **D'emblée** si :

- Antécédent d'infection néonatale à Streptocoque B  
(ou exclut le portage lors d'une grossesse antérieure sans infection transmise)
- Présence de Streptocoque B urinaire pendant la grossesse (traité ou non)
- Présence de Streptocoque B vaginal pendant la grossesse  
(quelque soit l'âge gestationnel lors du prélèvement)

Dans ces 3 situations, le PV 34-38 SA est inutile

• **Ou selon :**



**En cas de césarienne programmée, pas d'antibiothérapie avant la césarienne (sauf en cas de RPM ou de contexte infectieux avéré), mais BI systématique au nouveau né.**

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

## ANTIBIOPROPHYLAXIE DU STREPTOCOQUE B EN COURS DE TRAVAIL

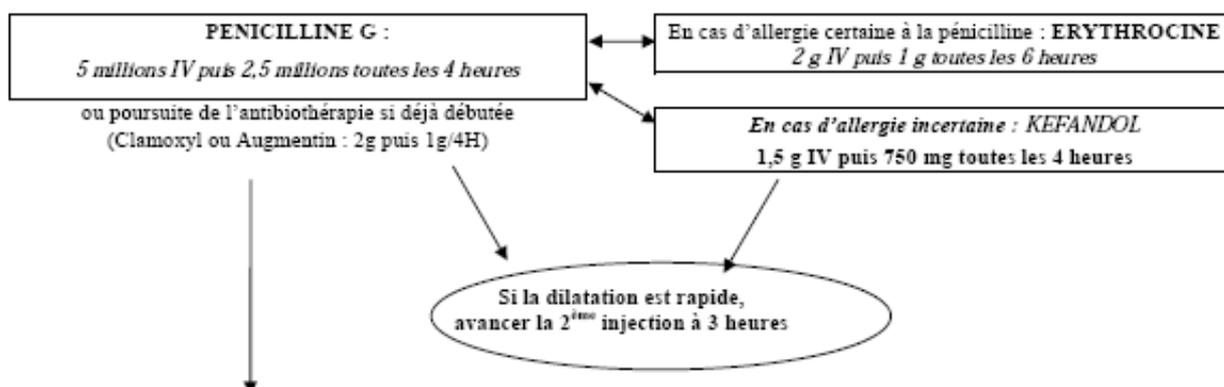
Page 2 / 2

7 Décembre 2007 – Version 1

## PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE = PENICILLINE G DE PREMIERE INTENTION



- Dès le début du travail
  - Dès que possible si les membranes sont rompues.
- Le streptocoque B est toujours sensible aux pénicillines, il est résistant aux macrolides (Erythrocline) dans 30% des cas.



En cas de révision utérine pour hémorragie de la délivrance, l'antibioprophylaxie habituelle de ce geste par 2g d'Augmentin reste nécessaire si la patiente avait reçu de la pénicilline G ou du Clamoxyl pendant le travail : le but est de protéger la mère de l'endométrite, notamment à E. Coli qui est parfois multirésistant

Cas particulier : si la patiente était sous Rocéphine 2g / jour, pas de nouvelle injection nécessaire si celle du jour a été pratiquée

## 2. EN CAS DE CONTEXTE INFECTIEUX AVERÉ en cours de travail

(Hyperthermie importante, chorioamniotite, infection urinaire non traitée, patiente déjà sous antibiotique...)

Dans ce cas l'antibiothérapie a pour but de protéger à la fois la mère et l'enfant

Voir l'équipe de garde pour le traitement

Si l'Augmentin ou le Clamoxyl est choisi: débiter par 2gr IV puis 1gr toutes les 4h (pour protéger l'enfant contre le Streptocoque B)

*Abréviations utilisées :*

*PV : prélèvement vaginal*

*RPC : recommandations pour la pratique clinique*

*RPM : rupture prématurée des membranes*

*BI : bilan infectieux*

## Annexe 6: Document CERFA numéro 140011\*03



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011\*03

## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.*

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV

<b>Patient traité</b>  Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/>  ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant   ou  du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Produits					
Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
En cas d'administration de : médicament dérivé du sang <span style="float: right;">▶ indiquer son N°</span>	
Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

<b>Effet</b>  Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/>  Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre CI-APRES</i>	<b>Gravité</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli  <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	---

**Description de l'effet indésirable :****Les obligations de signalement.**

Article R.6121-170  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.6121-160, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.6121-160 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

**Les médicaments dérivés du sang.**

Article R.6121-188  
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.6121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

**Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance**

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un message,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 8 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

# ***RÉSUMÉ***

**AUTEUR : Nom :** BEAUGENDRE Audrey

**Date de Soutenance :** Lundi 28 octobre 2013

**Titre de la Thèse :** Les Allergies à la Pénicilline chez la femme enceinte : *Etude rétrospective de décembre 2010 comparée à une étude prospective d'août à décembre 2012 à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille*

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement :** DES de Médecine Générale

**Mots-clés :** Allergie, pénicillines, antibioprophylaxie, grossesse, questionnaire, Lille

**Résumé :** **Contexte :** La pénicilline est utilisée pendant la grossesse en antibioprophylaxie du streptocoque du groupe B. Cependant, l'allergie à la pénicilline est la plus fréquente des allergies médicamenteuses. Souvent surestimée, elle prive les patientes d'une classe d'antibiotiques efficace, bien tolérée et peu onéreuse. L'objectif de la thèse est d'établir un questionnaire éliminant les réactions cliniques peu compatibles avec un phénomène allergique. **Méthode :** Ce travail descriptif s'est déroulé en deux étapes à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille. La première étude est rétrospective. Elle concerne les dossiers obstétricaux et anesthésiques des accouchées de décembre 2010. Son objectif est d'estimer la fréquence des déclarations des allergies à la pénicilline. La seconde étude est prospective. Un questionnaire a été distribué en maternité aux patientes pour lesquelles la mention « allergie » était notée dans le dossier obstétrical, le but étant d'identifier les patientes ayant une forte probabilité de présenter une allergie vraie aux pénicillines. **Résultats :** L'étude rétrospective a permis d'analyser 492 dossiers dont 35 (7%) mentionnaient une allergie à la pénicilline. L'étude prospective a recueilli 60 questionnaires. 45% des patientes ont déclaré l'allergie durant l'enfance. 48% des patientes ne connaissaient pas le nom du médicament responsable de leur allergie. 74% des patientes décrivaient une éruption, 43% une urticaire, 9% un œdème de Quincke, 26% une dyspnée. Aucune ne manifestait de choc anaphylactique. La réaction était immédiate pour 61% des patientes. 73% des patientes participeraient à une consultation allergologique si elle leur était proposée. A l'issue du questionnaire 47% des patientes ont été classé en allergie non sévère, 38% en allergie sévère, 8% en probablement pas allergique et 7% demeurent inclassables. La comparaison entre les dossiers et le questionnaire met en évidence que le questionnaire apportait des informations supplémentaires pour 65% des dossiers. Il amenait des symptômes plus sévères que ceux notés pour 10% des dossiers. Enfin 5% des dossiers anesthésiques évoquaient un type d'allergie différent de celui du questionnaire. **Conclusion :** À l'aide d'un questionnaire simple et rapide à réaliser, cette étude a permis de classer les patientes allergiques à la pénicilline. Il a permis de préciser l'allergie dans 80% des dossiers étudiés.

#### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET  
Madame le Docteur Anne PREVOTAT

**Directeurs de thèse :** Madame le Professeur Karine FAURE  
Monsieur le Docteur Bruno GRANDBASTIEN