



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Effet d'une nouvelle classification des allergies à la pénicilline sur la conformité de la prescription antibiotique chez les femmes enceintes.

Présentée et soutenue publiquement le 15 mars 2018 à 16 heures
au Pôle Recherche de la Faculté
Par Charlie Thellier

JURY

Président : Monsieur le Professeur Benoît Tavernier

**Assesseurs : Madame le Professeur Karine Faure
Madame le Docteur Anne Prévotat
Monsieur le Docteur Pierre Richart**

**Directeurs de Thèse : Monsieur le Professeur Damien Subtil
Monsieur le Docteur Rémi Le Guern**

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et Méthodes	4
Résultats	7
Discussion	9
Conclusion	13
Tableaux et Figures	14
Annexes	21
Références bibliographiques.....	26

Résumé

Contexte

La plupart des femmes enceintes qui se disent allergiques à la pénicilline ne le sont pas en réalité et reçoivent une antibiothérapie non conforme à leur statut réel.

Objectif

Optimiser la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes grâce à une nouvelle classification de l'allergie à la pénicilline par l'interrogatoire.

Matériel et Méthodes

Etude avant-après destinée à mesurer l'effet d'une action de sensibilisation à cette nouvelle classification. En cas d'antibiothérapie, celle-ci était dite conforme si la femme recevait l'antibiotique adapté à son niveau de risque allergique.

Résultats

L'étude avant-après a concerné 903 puis 892 patientes, une année séparant les deux périodes. La prévalence de l'allergie à la pénicilline était stable selon la période (6.8% avant vs 5.4% après, $p=0.24$). La classification était plus souvent utilisée pendant la seconde période (68.0 vs 100.0%, $p<0.001$). Chez les patientes allergiques qui ont reçu un traitement antibiotique, le caractère conforme de l'antibiothérapie s'est significativement élevé entre les deux périodes (5/29 (17.2%) vs 18/27 (66.7%), $p<0.001$).

Conclusion

Chez les femmes enceintes allergiques à la pénicilline, une classification plus détaillée de l'allergie par l'interrogatoire pourrait améliorer la qualité de l'antibiothérapie en cas de nécessité.

Introduction

Dans le monde, l'infection est l'une des principales causes de mortalité des mères et des nouveau-nés (1). Grâce à l'utilisation des antibiotiques, la mortalité maternelle par sepsis est devenue rare (2) et la fréquence des infections materno-fœtales a reculé (3). Entre 20 et 40% des femmes enceintes reçoivent des antibiotiques au moment de la grossesse ou de l'accouchement (4). Les β -lactamines figurent parmi les plus utiles d'entre-eux, notamment du fait de leur efficacité, de leur tolérance et de l'absence de résistance du streptocoque B. Ce micro-organisme est en effet responsable de la majorité des infections materno-fœtales (5).

L'allergie à la pénicilline concerne 5 à 10% des adultes (6). Chez les femmes enceintes, cette fréquence est du même ordre (7)(8). Elle amène à prescrire des macrolides ou d'autres antibiotiques en cas de nécessité, avec une possible perte de chances du fait de résistances dans 20 à 30 % des cas (9). Cependant, entre 80 et 90% des femmes qui se disent allergiques à la pénicilline ne le sont pas réellement et pourraient recevoir une β -lactamine (10). L'exploration de ces allergies déclarées à la pénicilline fait appel à des tests cutanés : prick-test, intra-dermoréaction, patch test. Pendant la grossesse, ces tests présentent des risques qui les rendent inutilisables (11). Aux Etats-Unis, le CDC (Center for Disease Control) conseille de définir comme à haut risque d'anaphylaxie les patientes qui disent avoir présenté, au moment de l'allergie, au moins un parmi quatre symptômes (choc anaphylactique, œdème de Quincke, détresse respiratoire, urticaire). En pratique cependant, beaucoup de femmes ne se rappellent plus des symptômes qu'elles ont présenté dans leur enfance. D'autres disent avoir présenté des symptômes généraux ou

cutanés qui ne permettent pas immédiatement de savoir quel est réellement leur niveau de risque allergique (12).

Nous avons fait l'hypothèse qu'une classification plus détaillée de l'allergie par l'interrogatoire permettrait de prescrire une antibiothérapie mieux adaptée aux femmes enceintes qui se disent allergiques, puis mené une étude afin d'en mesurer l'efficacité.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective de type avant-après, unicentrique, menée dans une maternité universitaire de type III. L'étude est divisée en deux périodes distinctes (étude « avant » du 1^{er} mars au 29 mai 2015 et étude « après » du 1^{er} août au 26 octobre 2016). Les patientes étaient éligibles si elles avaient accouché durant l'une ou l'autre de ces périodes, même en cas d'interruption médicale de grossesse ou de mort in utero. Seules les grossesses multiples étaient exclues.

Préalablement à l'étude, un protocole d'interrogatoire des patientes se disant allergiques à la pénicilline avait été établi par consensus des équipes d'allergologie, d'anesthésie et de gynécologie-obstétrique de notre hôpital. En cas d'allergie à la pénicilline déclarée lors d'une visite prénatale, ce protocole consistait à interroger systématiquement la femme sur ses symptômes d'allergie (Tableau 1). Trois niveaux de risque étaient définis. Niveau 0 : en cas de diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, vertiges, fièvre et/ou mycose, le risque d'allergie sévère était considéré comme très faible (probablement pas d'allergie). Niveau 1 : en cas d'éruption cutanée ou d'urticaire ou bien si la femme ne pouvait pas préciser la symptomatologie, le risque d'allergie sévère était considéré comme faible (allergie grave peu probable). Niveau 2 : enfin, en cas d'hospitalisation pour allergie à la pénicilline, choc anaphylactique, malaise avec perte de connaissance, œdème du visage, œdème de Quincke, asthme, difficultés respiratoires et/ou sensation d'étouffement, le risque d'allergie sévère était considéré comme élevé (allergie grave possible). Des recommandations étaient faites pour chacun de ces trois niveaux de risque. Risque très faible {0} : utilisation de pénicilline souhaitable si indiquée ;

risque faible {1} : utilisation de céphalosporines si β -lactamines indiquées ; risque élevé {2} : contre-indication aux β -lactamines.

Après la partie « avant » de l'étude, ce protocole a été rappelé à l'ensemble de l'équipe de soins, sous la forme d'une action de sensibilisation. Des posters précisant les trois niveaux de risque ainsi que la conduite à tenir pour l'antibiothérapie ont été affichés dans les salles de consultation prénatale et d'anesthésie, ainsi que dans les salles d'accouchement. La période « après » de l'étude débutait juste après la fin de cette action de sensibilisation.

Les données maternelles et néonatales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux: caractéristiques sociodémographiques, antécédents obstétricaux, données relatives à la grossesse, l'accouchement et le nouveau-né. Pour ce qui concerne les patientes s'étant déclarées allergiques à la pénicilline, nous avons relevé les symptômes déclarés par chaque femme lors d'exposition à la pénicilline puis décliné son niveau de risque en fonction des 3 classes {0,1 ou 2} ainsi déterminées dans le protocole. Enfin, toutes les prescriptions d'antibiotiques réalisées pendant la grossesse ou l'accouchement ont été relevées. La conduite de l'antibiothérapie était dite « conforme » lorsque l'allergie était classifiée selon les niveaux de risque définis par le protocole et l'antibiothérapie adaptée à ce dernier, et « non conforme » dans les autres cas. L'étude a été déclarée à la Commission Informatique et Liberté sous le numéro DEC2015-86.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R Software (13). Les variables qualitatives ont été comparées par le test de Fisher ou du Chi-2. Le test de Student a été utilisé pour les variables continues. Les pourcentages figurent entre

parenthèses, les moyennes sont spécifiées avec l'écart type de la distribution. Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Nous avons dénombré 998 et 971 accouchements pour les périodes « avant » et « après », respectivement (Figure 1). Après exclusion des dossiers non retrouvés et des grossesses multiples, 903 dossiers ont été inclus pour la période « avant » et 892 pour la période « après ».

Les patientes des deux périodes d'étude étaient représentatives du recrutement habituel de notre centre. Les groupes « avant » et « après » étaient pratiquement comparables pour toutes leurs caractéristiques générales et obstétricales (Tableau 2). L'élévation de l'Index de Masse Corporelle (IMC) et le taux de prématurité, correspondant à toute naissance qui survient avant 37 Semaines d'Aménorrhée

(<37 SA), diminué entre les deux périodes ne recevaient pas d'explication. Pour ce qui concerne l'allergie à la pénicilline déclarée, elle était stable entre les deux périodes d'étude (6.8 vs 5.4%, $p=0.24$).

Parmi les femmes qui se disaient allergiques à la pénicilline (Tableau 3), le pourcentage de celles dont l'allergie a été classifiée par l'interrogatoire s'élevait de manière significative entre les périodes avant et après (68.9 vs 100%, $p<0.001$). La répartition des niveaux de risque était identique selon la période. Environ la moitié des femmes qui se disaient allergiques à la pénicilline ont reçu au moins un antibiotique pendant la grossesse ou l'accouchement, de manière stable entre les deux périodes d'étude (47.5 vs 56.3%, $p=0.44$).

Finalement, le pourcentage de femmes dont l'allergie à la pénicilline avait été classifiée et dont l'antibiothérapie était adaptée à leur niveau de risque (conduite

conforme) s'élevait significativement de 17.2 à 66.7 % entre les deux périodes d'étude ($p < 0.001$) (Tableau 4).

Le Tableau 5 présente l'évolution du type d'antibiotique administré entre les deux périodes, selon le niveau de risque des femmes. Chez les patientes dont le niveau de risque était faible, il existe une tendance à une élévation de l'utilisation des céphalosporines entre les deux périodes (7.1% avant vs 38.5% après, $p = 0.07$). En revanche, l'utilisation des macrolides n'a pas chuté de manière significative dans le même temps (77.8 vs 66.7%, $p = 0.19$).

Discussion

Notre étude a montré qu'une plus grande utilisation de la classification à l'allergie à la pénicilline s'est accompagnée d'une élévation significative du caractère conforme de l'antibiothérapie entre les deux périodes.

Notre étude est de type « avant-après », ce qui constitue une de ses limites. En effet, l'amélioration de la prescription d'antibiotiques constatée entre les deux périodes pourrait être liée à d'autres facteurs que la sensibilisation à la nouvelle classification que nous avons réalisée. Cette hypothèse apparaît cependant peu probable compte tenu de l'intervalle court entre les deux périodes et de l'ampleur de la différence observée (élévation des conduites conformes de 17.2 à 66.7% à un an d'intervalle). Par ailleurs, l'analyse de nos données a permis de vérifier qu'aucune modification majeure de notre prise en charge n'était intervenue entre les deux périodes, même si une augmentation modérée de l'IMC et une réduction sensible du taux de prématurité ont été observées. Au niveau de notre pays, une augmentation de l'IMC a été constatée chez les femmes enceintes sur la même période (14).

Dans notre étude, la proportion des femmes enceintes qui se sont déclarées allergiques à la pénicilline a été mesurée aux alentours de 6% pendant les deux périodes d'étude. Cette proportion est comparable à celle observée en population générale d'adultes, comprise entre 5 et 10% (15)(16)(17). Parmi 170 000 femmes enceintes américaines, l'allergie déclarée à la pénicilline a été évaluée à 8.4% (18).

En 2002 aux USA, le Center for Disease Control (CDC) a émis des recommandations révisées en 2010, qui concernent la prévention périnatale des infections à streptocoque B. Dans ces recommandations, les femmes enceintes

allergiques à la pénicilline qui sont porteuses de streptocoque B en fin de 3^e trimestre de grossesse, doivent être interrogées sur le type d'allergie qu'elles ont éventuellement présenté, en distinguant deux types d'antécédent. Pour celles qui ont présenté une anaphylaxie, un œdème de Quincke, une détresse respiratoire ou une crise d'urticaire après l'administration de β -lactamines, l'utilisation de β -lactamines est contre-indiquée. Elles doivent recevoir de la clindamycine ou de la vancomycine pendant le travail, selon la sensibilité du streptocoque B préalablement testée par antibiogramme. A l'inverse, les patientes qui se disent allergiques à la pénicilline mais ne présentent pas ce type d'antécédent doivent bénéficier d'un traitement par céfazoline (céphalosporine de première génération). Notre protocole est similaire à ces recommandations du CDC, si ce n'est que nous avons introduit une classe de niveau de risque 0 correspondant aux patientes ne présentant probablement pas d'allergie à la pénicilline (mycose, fièvre, vertiges, ...). Nous avons également fait figurer la notion d'urticaire en classe 1, tandis que pour le CDC il s'agit de patientes à haut risque d'anaphylaxie. Notre protocole concerne à la fois la grossesse et l'accouchement, alors que les recommandations américaines ne concernent que la prévention des infections materno-fœtales à streptocoque B.

La classification de l'allergie par l'interrogatoire nous a permis d'avoir une antibiothérapie plus souvent conforme au niveau de risque des patientes. Elle a en particulier permis d'augmenter l'utilisation des céphalosporines de 7.1 à 38.5% pour les patientes de faible niveau de risque, même si il ne s'agissait que d'une tendance ($p = 0.07$). L'utilisation de β -lactamines (pénicilline ou céphalosporine) est toujours préférable lorsqu'elle est possible pour la prévention des infections materno-fœtales à streptocoque B, puisqu'aucune souche de streptocoque B n'a montré de sensibilité réduite aux pénicillines dans notre pays (19). En revanche, la résistance aux

macrolides chez les mêmes souches a été récemment évaluée à 20 % dans notre pays, en augmentation sur les 10 dernières années (20). La clindamycine, apparentée aux macrolides, est particulièrement utilisée chez les femmes enceintes et l'existence de résistances fait donc courir le risque d'infections materno-fœtales particulièrement graves dans certains cas (21). Cet antibiotique induit par ailleurs une altération durable du microbiote intestinal, ce qui pourrait avoir des effets à long terme chez les patientes (22).

Dans notre étude, le pourcentage d'utilisation des macrolides n'a pas diminué de manière significative entre les deux périodes. Cependant, la classification de l'allergie par l'interrogatoire a été réalisée pour 68.9% des femmes dans la période « avant » contre 100% des femmes dans la période « après » ($p < 0.001$). La prescription antibiotique ne peut pas être conforme au niveau de risque si l'interrogatoire n'est pas correctement réalisé au préalable.

Les patientes identifiées en niveau 2 d'après notre classification présentent une contre-indication à l'utilisation de β -lactamines, puisqu'il existe un risque authentifié de choc anaphylactique (23). Identifier clairement ces patientes à haut risque d'allergie sévère à la pénicilline (œdème de Quincke, choc anaphylactique, difficultés respiratoires) pourrait permettre d'éviter des erreurs de prescription. Dans la période « avant » de notre étude d'ailleurs, neuf patientes allergiques n'avaient pas été classées selon leur niveau de risque mais deux d'entre elles ont tout de même reçu des β -lactamines, leur faisant courir un risque de complications.

Dans notre protocole, la notion de diarrhée suite à la prise de β -lactamines n'a pas été retenue comme symptôme évocateur d'allergie. Toutefois, la diarrhée peut faire partie de signes cliniques d'allergie à la pénicilline, mais elle est rarement présente

de façon isolée (24). De plus, la survenue de diarrhée lors d'un traitement par co-amoxiclav (pénicilline) est très fréquente (25). Le manque de spécificité de ce signe clinique fréquemment retrouvé en cas de prescription de β -lactamines nous a conduits à ne pas l'inclure dans notre protocole .

Conclusion

Chez les femmes enceintes allergiques à la pénicilline, une classification plus détaillée de l'allergie par l'interrogatoire permet d'améliorer la qualité de l'antibiothérapie en cas de nécessité. Cependant, il est important de promouvoir ce type de protocole auprès des prescripteurs pour qu'il puisse être correctement appliqué.

Tableaux et Figures

Tableau 1. Protocole d'interrogatoire des patientes se disant allergiques à la pénicilline

Symptômes relatés par la femme	Niveau de risque
	<u>Niveau 0. Risque très faible.</u>
Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Probablement pas d'allergie. <ul style="list-style-type: none">- Pas de contre-indication aux pénicillines- Utilisation de pénicilline souhaitable si indiquée
Vertiges	
Fièvre	
Mycose	
	<u>Niveau 1. Allergie grave peu probable.</u>
Eruption cutanée	Risque faible. <ul style="list-style-type: none">- Allergie peu grave peu probable- Contre-indication aux pénicillines- Céphalosporine souhaitable si βlactamines indiquées
Urticaire	
Ne sait pas	
	<u>Niveau 2 Allergie grave possible.</u>
Hospitalisation à cause de l'allergie	Risque élevé. <ul style="list-style-type: none">- Allergie grave- Contre-indication aux β-lactamines (pénicillines et céphalosporines)
Choc anaphylactique	
Malaise avec perte de connaissance	
Œdème du visage, œdème de Quincke	
Asthme, difficultés respiratoires, sensation d'étouffement	

Tableau 2. Caractéristiques générales et obstétricales des patientes selon la période d'étude

	Avant n=903	Après n=892	p
Age (ans)	30.7 ± 5.4	30.8 ± 5.2	0.69
Nullipares	351 (38.9)	380 (42.6)	0.11
Tabagisme	123/812 (15.1)	102/823 (12.4)	0.11
IMC (kg/m ²)	24.1 ± 5.3	24.7 ± 5.7	0.02
Allergie déclarée à la pénicilline	61 (6.8)	48 (5.4)	0.24
Age gestationnel à l'accouchement (SA)	38.8 ± 2.6	38.8 ± 2.7	>0.99
Prématurité (naissance < 37 SA)	97 (10.7)	68 (7.6)	0.02
Décès in utero	13 (1.4)	10 (1.1)	0.59
Mode de début de travail			
- Spontané	609 (67.4)	579 (64.9)	
- Déclenchement	227 (25.1)	225 (25.2)	0.28
- Césarienne avant travail	66 (7.3)	83 (9.3)	
Césarienne	146 (16.2)	173 (19.4)	0.07
Poids de naissance (g)	3260 ± 650	3250 ± 670	0.90
Transfert en USI	37 (4.0)	44 (4.9)	0.73

Tableau 3. Classification des allergies par l'interrogatoire et antibiothérapie en cours de grossesse selon la période d'étude (les chiffres et pourcentages en italiques se rapportent à l'effectif de leur sous-groupe).

	Avant n=61	Après n=48	p
Classification de l'allergie par l'interrogatoire	42 (68.9)	48 (100.0)	< 0.001
Niveau de risque			
-très faible (niveau 0)	2 (3.3)	6 (12.5)	
-faible (niveau1)	31 (50.8)	27 (56.3)	0.18
-élevé (niveau 2)	9 (14.8)	15 (31.3)	
Antibiothérapie (grossesse et/ou accouchement)	29 (47.5)	27 (56.3)	0.44

Tableau 4. Antibiothérapie en cours de grossesse selon la période d'étude chez les femmes qui se disaient allergiques à la pénicilline

	Avant n=29	Après n=27	p
Conformité de l'antibiothérapie			
Au protocole	5/29 (17.2)	18/27 (66.7)	< 0.001
Aux recommandations du CDC *	5/27 (18.5)	18/24 (75.0)	<0.001
Moment de l'antibiothérapie			
- Pendant la grossesse exclusivement	2 (6.9)	3 (11.1)	
- Pendant l'accouchement exclusivement	22 (75.9)	23 (85.2)	0.24
- Les deux	5 (17.2)	1 (3.7)	

*concernent uniquement l'accouchement

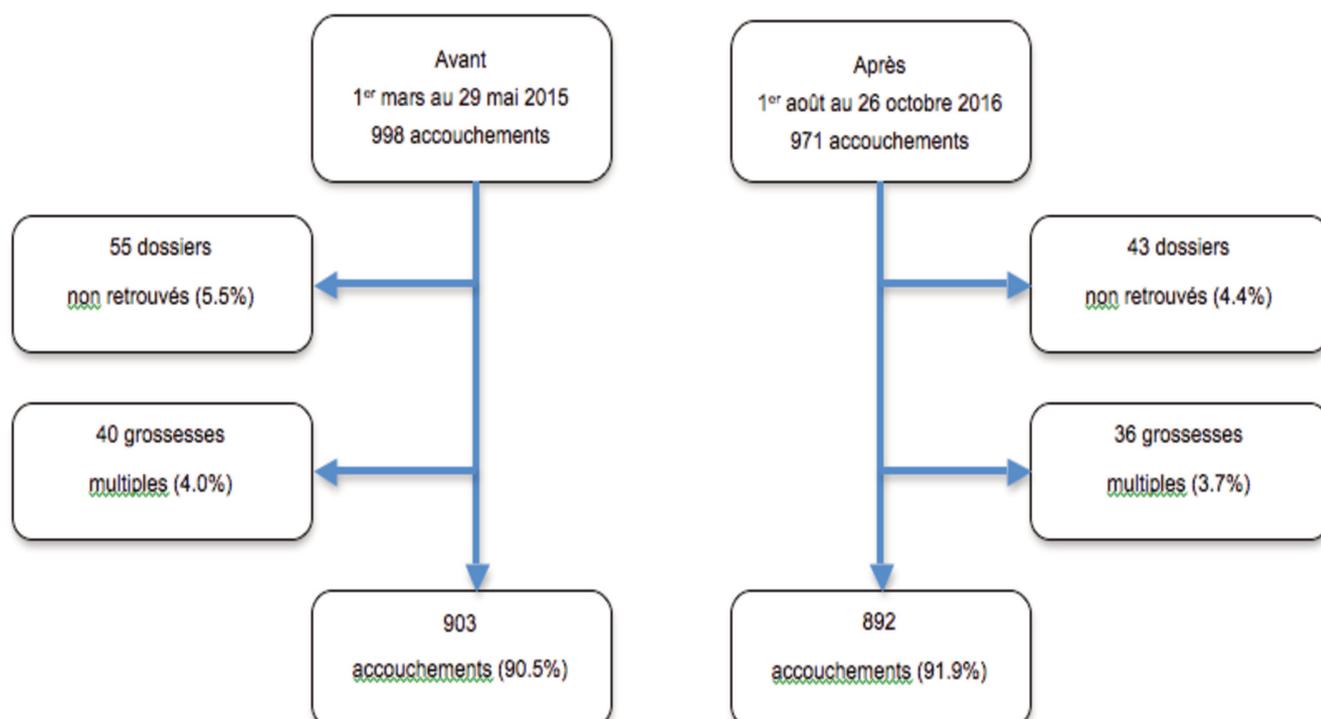
Tableau 5. Type d'antibiotique administré selon la période d'étude et le niveau de risque. En **gras** figure la classe recommandée pour le niveau de risque correspondant.

Niveau de risque	Avant n=29	Antibiothérapie	Après n=27	p
Très faible (0)	n=2		n=3	
	1 (50.0)	Pénicilline	2 (66.7)	>0.99
	-	Céphalosporine	1 (33.3)	
1 (50.0)	Macrolide ou autre	-		
Faible (1)	n=15		n=13	
	1 (7.1)	Céphalosporine	5 (38.5)	0.07
	3 (14.3)	Pénicilline	-	
11 (78.6)	Macrolide ou autre	8* (61.5)		
Elevé (2)	n=3		n=11	
	3 (100)	Macrolide ou autre	11 (100)	> 0.99
	-	Pénicilline	-	
-	Céphalosporine	-		
Non classé	N=9			
	1 (11.1)	Pénicilline	-	-
	1 (11.1)	Céphalosporine	-	
7 (77.8)	Macrolide ou autre	-		
Total **	5 (14.8)	Pénicilline	2 (12.5)	0.19
	2 (7.4)	Céphalosporine	6 (20.8)	
	22 (77.8)	Macrolide ou autre	19* (66.7)	

* 2 patientes n'ont pas reçu de céphalosporine car un autre antibiotique était plus adapté selon l'antibiogramme; cette antibiothérapie a été retenue comme conforme.

** le pourcentage de patientes qui ont reçu des β -lactamines est passé de 7/29 (24.1%) à 8/25 (32.0%) pendant la période d'étude, $p=0.56$.

Figure 1 : Diagramme de flux



ANNEXES

Annexe 1 :

Questionnaire de recueil de données: Fiche Patiente

Etat Civil:

Nom
Prénom

Données socio-démographiques:

Âge

Tabagisme

Taille

Poids

BMI

Catégorie socio-professionnelle (CSP 2003)

- Agriculteurs exploitants (1)
- Artisans, commerçants et chefs d'entreprise (2)
- Cadres et professions intellectuelles supérieures (3)
- Professions Intermédiaires (4)
- Employés (5)
- Ouvriers (6)
- Retraités (7)
- Autre (8)
- Non renseignée (9)

Déclaration du médecin traitant dans le dossier papier

- Oui (1)
- Non (0)
- Non renseigné (2)

Données Cliniques :

Antécédents Gynécologiques G P

- Oui (1) Précisez; ...
- Non (0)

Antécédents Médicaux -Chirurgicaux

- Oui (1) Précisez; ...
- Non (0)

Immunodépression

- Oui (1) Précisez; ...
- Non (0)

Suivi pour une pathologie chronique

- Oui (1) Précisez; ...
- Non (0)

Suivi de grossesse:

Praticien ayant pris en charge la première consultation prénatale :

- Sage-Femme de ville (1)
- Gynéco-obstétricien de ville (2)
- Médecin traitant (3)
- Sage-Femme autre Centre Hospitalier, PMI (4)
- Sage-Femme CHRU Lille (5)
- Gynéco-obstétricien CHRU Lille (6)
- Internes CHRU Lille (7)
- Non renseigné (8)

Dépistage du Streptocoque B:

- Oui (1) Date;...
- Non (0) Cause;...

Résultats:

- Positif (1)
- Négatif (2)
- Non fait (0)

Si Positif AntibioGramme réalisé:

- Oui (1)
- Non (0)

Sensibilité à la Clindamycine

- Oui (1)
- Non (0)

Diabète Gestationnel:

- Oui (1)
- Non (0)

Traitement :

- Pas de traitement (0)
- Régime seul (1)
- Régime et insulinothérapie (2)

Mode d'accouchement :

- Date ; SA Poids du Nné;
- Voie basse simple (1)
 - Manœuvre externe en voie basse (2)
 - Forceps (20)
 - Ventouse KIWI ® (21)
 - DARU (22)
 - Césarienne (3)

Transfert Nné en USI

- Oui (1)
- Non(0)

Données cliniques en lien avec l'allergie :

Allergie :

- Oui (1) Précisez ;
- Non connue (0)

si Oui ;Signes Cliniques :

- Diarrhée, nausée, vomissements, douleurs abdominales, vertiges, fièvre, mycose (1)
- Eruption, urticaire, « ne sait pas » (2)
- Hospitalisation pour allergie, choc anaphylactique, œdème du visage, œdème de Quincke, malaise avec perte de connaissance, asthme, difficulté respiratoire, sensation d'étouffement (3)
- Non renseigné (4)

Sévérité de l'allergie Penicilline

- Probablement pas d'allergie (1)
- Probablement peu grave (2)
- Grave Probable (3)

Antibiothérapie pendant la grossesse et le péripartum :

Antibiothérapie pendant la grossesse :

- Oui (1) Précisez infection et posologie;
- Non (0)

Si oui :

- Curatif(1) Précisez; ...
- Prophylactique (va bien...) (2) Précisez; ...
- Probabiliste (va mal...) (3) Précisez; ...

Adaptation au protocole:

- Pas d'antibiotique (0)
- Adaptée (1)
- Non adaptée (2)
- Pas d'indication aux Pénicillines (3) (Référence;)

Antibiothérapie peripartum :

- Oui (1) Précisez infection et posologie;
- Non (0)

Si oui :

- Curatif(1) Précisez; ...
- Prophylactique (va bien ...) (2) Précisez; ...
- Probabiliste (va mal) (3) Précisez; ...

Adaptation au protocole:

- Pas d'antibiotique (0)
- Adaptée (1)
- Non adaptée (2)
- Pas d'indication aux Pénicillines (3) (Référence;)

Effets secondaires liés à la prescription d'une antibiothérapie ne respectant pas le protocole:

- Oui (1) Précisez...
- Non (0)

Effets secondaires liés à la prescription de B Lactamine respectant le protocole:

- Oui (1) Précisez...
- Non (0)

Annexe 2 : Protocole d'interrogatoire des patientes allergiques présumées à la pénicilline

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

* Conseiller une consultation d'allergologie au décours

Références bibliographiques

1. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, Schulman E, Acker D, Ransil BJ, et al. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, Schulman E, Acker D, Ransil BJ, et al. Hemorrhage, infection, toxemia, and cardiac disease, 1954-85: causes for their declining role in maternal mortality. *Am J Public Health*. 1988 Jun;78(6):671. *Am J Public Health*. juin 1988;78(6):671.
2. Bouvier-Colle M-H, Saucedo M, Deneux-Tharoux C. L'enquête confidentielle française sur les morts maternelles, 1996–2006 : quelles conséquences pour les soins en obstétrique ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. avr 2011;40(2):87–102.
3. Organization WH. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. World Health Organization; 2016. 80 p.
4. Thibaudon Baveux C, Stroebel Noguer A, Boulard Mallet I, Djavadzadeh-Amini M, Kacet N, Truffert P, et al. Prévention des infections bactériennes néonatales précoces à streptocoque B. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. juin 2008;37(4):392–9.
5. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. oct 2010;105(4):259–273.e78.
6. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med*. 18 juin 2009;360(25):2626–36.
7. Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin Allergy and Desensitization in Serious Infections during Pregnancy. *N Engl J Med*. 9 mai 1985;312(19):1229–32.
8. Six A, Firon A, Plainvert C, Caplain C, Touak G, Dmytruk N, et al. Molecular Characterization of Nonhemolytic and Nonpigmented Group B Streptococci Responsible for Human Invasive Infections. *J Clin Microbiol*. 1 janv 2016;54(1):75–82.
9. Ben Hayoun M, Bourrier T, Pognonec C, Sanfiorenzo C, Marquette CH, Leroy S. Impact du bilan d'allergie aux bêta-lactamines sur les médecins généralistes dans une cohorte de 154 patients. *Rev Fr Allergol*. 1 sept 2015;55(5):333–40.
10. Piette V, Demoly P. Tests allergiques durant la grossesse. *Rev Fr Allergol*. sept 2009;49(5):443–6.
11. Verani, Jennifer R., Lesley McGee, and Stephanie J. Schrag. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised guidelines from CDC, 2010. [Internet]. 2010 p. 1–36. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/Mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm>
12. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2014. (A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing). Disponible sur: <https://www.R-project.org/>

13. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1 déc 2017;46(10):701-13.
14. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. avr 2006;98(4):357-62.
15. Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: Effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1 août 1998;102(2):281-5.
16. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 mars 2000;84(3):329-33.
17. Desai SH, Kaplan MS, Chen Q, Macy EM. Morbidity in Pregnant Women Associated with Unverified Penicillin Allergies, Antibiotic Use, and Group B Streptococcus Infections. *Perm J* [Internet]. 6 janv 2017;21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363897/>
18. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1 mars 2008;87(3):260-71.
19. Plainvert C, Asmaa T, Poyart C. Rapport d'activité 2016 CNR STREP (Centre national de référence des streptocoques). 24 mai 2017; Disponible sur: https://cnr-strep.fr/images/CNR-STREP/rapport/rapport_CNR-strep_2016.pdf
20. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. mars 2012;39(1):61-8.
21. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. févr 2013;7(2):456.
22. McCall S, Bunch K, Brocklehurst P, D'Arcy R, Hinshaw K, Kurinczuk J, et al. The incidence, characteristics, management and outcomes of anaphylaxis in pregnancy: a population-based descriptive study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. :n/a-n/a.
23. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *Can Med Assoc J*. 19 août 2003;169(4):307-12.
24. Bayer G. Martindale: The Complete Drug Reference. 38th ed. *Aust Prescr*. avr 2015;38(2):59.

AUTEUR : Nom : THELLIER

Prénom : Charlie

Date de Soutenance : Jeudi 15 mars 2018

Titre de la Thèse : Effet d'une nouvelle classification des allergies à la pénicilline sur la conformité de la prescription antibiotique chez les femmes enceintes.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Allergie, Pénicilline, Grossesse, Antibiothérapie.

Résumé : **Contexte :** La plupart des femmes enceintes qui se disent allergiques à la pénicilline ne le sont pas en réalité et reçoivent une antibiothérapie non conforme à leur statut réel. **Objectif :** Optimiser la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes grâce à une nouvelle classification de l'allergie à la pénicilline par l'interrogatoire. **Matériel et Méthodes :** Etude avant-après destinée à mesurer l'effet d'une action de sensibilisation à cette nouvelle classification. En cas d'antibiothérapie, celle-ci était dite conforme si la femme recevait l'antibiotique adapté à son niveau de risque allergique. **Résultats :** L'étude avant-après a concerné 903 puis 892 patientes, une année séparant les deux périodes. La prévalence de l'allergie à la pénicilline était stable selon la période (6.8% avant vs 5.4% après, $p=0.24$). La classification était plus souvent utilisée pendant la seconde période (68.0 vs 100.0%, $p<0.001$). Chez les patientes allergiques qui ont reçu un traitement antibiotique, le caractère conforme de l'antibiothérapie s'est significativement élevé entre les deux périodes (5/29 (17.2%) vs 18/27 (66.7%), $p<0.001$). **Conclusion :** Chez les femmes enceintes allergiques à la pénicilline, une classification plus détaillée de l'allergie par l'interrogatoire pourrait améliorer la qualité de l'antibiothérapie en cas de nécessité.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

**Assesseurs : Madame le Professeur Karine Faure
Madame le Docteur Anne Prevotat
Monsieur le Docteur Pierre Richart**

**Directeurs de Thèse : Monsieur le Professeur Damien Subtil
Monsieur le Docteur Rémi Le Guern**