

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence de l'allergie déclarée à la pénicilline dans la métropole
lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 12 octobre 2021 à 18 heures
Au Pôle Formation

par Marine d'HARCOURT

JURY

Président :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT

Assesseurs :

Madame le Professeur Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jonathan FAVRE

Avertissement

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

Abréviations :

AME : Aide Médicale d'Etat

BL : Bêta-Lactamine

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération

C2G : Céphalosporine de 2^{ème} génération

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSS : Complémentaire Santé Solidaire

CNIL : Commission de l'Informatique et des Libertés

DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EAACI : European Association of Allergy and Clinical Immunology

ENDA : European Network of Drug Allergy

IDR : Injection intradermique

MEL : Métropole Européenne de Lille

MSU : Maître de Stage Universitaire

NHS : National Health Service

NSN : Nombre de sujet nécessaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

PT : Prick Test

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SDRIFE : Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema

SJS : Syndrome de Steves-Johnson

TC : Tests Cutanés

TPO : Test de Provocation Orale

Table des matières

Avertissement.....	2
Remerciements :	2
Abréviations :	3
INTRODUCTION.....	5
I. Contexte	5
II. Objectifs	8
1. Objectif principal	8
2. Objectifs secondaires	8
MATERIEL ET METHODES.....	9
1. Méthode :	9
2. Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN).....	9
3. Technique de recueil des données :	10
4. Analyse statistique.....	13
5. Ethique	14
RESULTATS	15
1. Caractéristiques de la population.....	15
2. Objectif principal : Prévalence de l'allergie à la pénicilline.	19
3. Objectifs secondaires	21
DISCUSSION	25
1. Résultats de l'étude	25
2. Validité de l'étude	29
3. Perspectives :	31
CONCLUSION :	33
BIBLIOGRAPHIE :	34
Annexes :	39

INTRODUCTION

I. Contexte

Dès l'Antiquité des pâtes constituées de moisissures servaient d'onguent pour soigner certaines plaies. Au XIXe siècle des scientifiques isolent déjà certains micro-organismes capables d'en combattre d'autres. Mais c'est en 1927 qu'Alexandre Fleming découvre *Penicillium notatum* capable de bloquer la croissance d'une colonie de staphylocoques (1). De croissance lente, la pénicilline est difficilement utilisable, et les sulfamides, dont la synthèse est alors plus facile, portés par Paul Ehrlich, Gerhard Domagk et Ernest Fourneau, supplantent la pénicilline (2). Ca n'est qu'en 1941, grâce à la découverte d'une nouvelle levure *Penicillium chrysogenum* (1,2) et aux compétences d'un laboratoire en fermentation, que la pénicilline sort réellement de l'ombre. Alexandre Fleming, Howard Florey et Ernst Chain qui ont participé aux travaux sont récompensés en 1945 par le prix Nobel de médecine.

Dès cette présentation Fleming soulève le risque d'antibiorésistance secondaire à une mauvaise indication de son utilisation : « Cela aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre, jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir. »(3)

Heureusement, depuis, d'autres classes d'antibiotiques ont été découvertes (2). Mais le phénomène d'antibiorésistance ne cesse de croître, généralement lié à une mauvaise utilisation et à une surconsommation d'antibiotiques. Les antibiotiques critiques ont été définis comme ceux générateurs de résistance bactérienne et ceux de dernier recours (4), dont la pénicilline ne fait pas partie.

Les bêta-lactamines (BL), famille dont fait partie la pénicilline, représentent 65,2% de la consommation d'antibiotiques en ville (4). La pénicilline est particulièrement utilisée en raison de son spectre hétérogène, et son administration par voie orale ou intra-musculaire permet une utilisation privilégiée en médecine ambulatoire.

Son utilisation préférentielle en médecine générale entraîne *de facto* un nombre important de déclarations d'effets indésirables, dont les allergies. Si 7% de la population générale déclare une réaction d'hypersensibilité à un médicament (y compris mécanismes non allergiques) (5), environ 10% de l'ensemble de la population se déclarerait allergique à la pénicilline (6) alors que seulement 1% serait réellement allergique (7,8). La majorité des études ont eu lieu en milieu hospitalier.

Alors que Branellec *et al.*, en 2007 retrouve une prévalence similaire, en ambulatoire, en Seine-Saint-Denis(9), une étude réalisée à la maternité Jeanne de Flandre retrouvait des chiffres plus faibles d'allergie auto-rapportée : 6,4% (10). Cette dernière est en cohérence avec une étude de grande ampleur réalisée en Grande-Bretagne. En effet 5,9% des 2,3 millions de patients du National Health Service (NHS) rapportent une allergie supposée à la pénicilline (11).

Par un noyau commun avec les autres BL et des chaînes latérales qui peuvent être similaires (Annexe 1), il peut exister des réactions croisées entre pénicillines et autres bêta-lactamines (12). L'existence de ces réactions croisées entraîne chez les médecins peu familiers avec l'allergie à la pénicilline, une contre-indication de toute la famille des BL, chez le patient s'y déclarant allergique (5).

Cependant si d'anciennes études suggèrent que les allergies croisées seraient de l'ordre de 10% (5,13), une méta-analyse réalisée en 2011 objective que ce chiffre est surévalué car uniquement basé sur les réactions croisées avec les céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G)(14). Les études plus récentes estiment un risque de réactions croisées entre 0 et 5% pour l'ensemble des céphalosporines(8,14–18). La céfazoline, le céfuroxime et la ceftriaxone n'ont pas de chaîne latérale en commun avec les pénicillines et peuvent être utilisées sans risque majoré par rapport à la population générale (16,17).

La méconnaissance des mécanismes d'hypersensibilité entraîne alors une réduction de l'utilisation des céphalosporines de 3^e génération (C3G) en cas d'allergie déclarée à l'amoxicilline.

Le sous-diagnostic de ces allergies à la pénicilline engendre cependant, non seulement, un coût en terme d'écologie mais aussi en termes de santé publique (19,20). Mattingly *et al.* (19) en 2017 retrouve une augmentation de la dépense de 14 à 193 dollars pour les patients ambulatoires et de 0 à 609 dollars pour les antibiothérapies prescrites en hospitalisation. Une thèse française en 2001 retrouve une différence, en ambulatoire de 10 euros 83 centimes (21).

De plus, sa seule mention entraîne un traitement anti-infectieux de moindre efficacité (22–24). En effet, les antibiotiques utilisés en seconde intention lors d'allergie à la pénicilline coûtent plus chers mais sont également pourvoyeur de phénomènes de résistance des bactéries aux antibiotiques (la plupart sont des antibiotiques critiques (4,23)). Il a été montré, entre autre, une augmentation d'infections à *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM) et de *Clostridium difficile*, allongeant la durée d'hospitalisation (11,25).

Les réactions allergiques à la pénicilline se manifestent le plus couramment de deux manières. Soit les symptômes surviennent dans les minutes à l'heure qui suit la prise médicamenteuse, c'est une réaction de type 1 selon la classification de Gell et Coombs, le plus souvent IgE médiée. Les symptômes regroupent une urticaire superficielle associée ou non à un angio-œdème, un bronchospasme, des troubles digestifs, une hypotension ou un choc anaphylactique. Soit la réaction met en jeu les lymphocytes T, elle survient plus d'une heure après la prise du médicament, ce sont les réactions d'hypersensibilité retardée ou de type IV(12,26) (Annexe 1). Il s'agit d'atteintes cutanées.

L'interrogatoire est le premier bilan de débrouillage réalisé en général par le médecin traitant du patient. Il est primordial car il permet d'écarter de prime abord les réactions non allergiques et permettant de réintroduire directement la molécule incriminée (diarrhées ou mycoses sous amoxicilline-acide clavulanique par exemple).

Il s'attache ensuite à établir la chronologie des symptômes, les prises éventuelles d'autres médicaments en même temps, ainsi que leur posologie. Le praticien recherchera également l'antécédent de prise antérieure du médicament incriminé et les antécédents médicaux chirurgicaux du patient (22,28). L'interrogatoire permettra de classer les allergies en histoires à risque faible, modéré ou sévère permettant d'orienter la prise en charge de l'allergologue (6,22). Le processus de réalisation des tests cutanés (TC) et de provocation orale (TPO) prend ensuite un certain temps.

Des tests validés pour confirmer une allergie aux antibiotiques existent (12) et leur confirmation permettant de réduire le nombre de réadmissions, la durée d'hospitalisation, le coût de cette dernière, ainsi que celui des antibiotiques de seconde intention prescrits(27), il est nécessaire de cibler les patients à sensibiliser pour ce « désétiquetage » ainsi que leurs attentes. Peu d'études explorent cet aspect.

En vue de d'améliorer et de dimensionner le parcours de soins aux besoins de la population de la métropole lilloise (MEL), il est nécessaire de connaître la prévalence des allergies rapportées à la pénicilline dans la MEL.

II. Objectifs

1. Objectif principal

Déterminer la prévalence des allergies aux pénicillines chez les patients consultant en médecine ambulatoire dans la métropole lilloise.

Il s'agit des allergies alléguées et/ou confirmées.

2. Objectifs secondaires

- Déterminer la prévalence des allergies réelles aux pénicillines en médecine ambulatoire
- Déterminer les facteurs associés (épidémiologie) aux allergies suspectées ou confirmées.
- Évaluer l'acceptabilité d'un protocole de confirmation diagnostique chez les patients dont l'allergie n'aurait pas été confirmée.

MATERIEL ET METHODES

1. Méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle épidémiologique descriptive transversale de prévalence. Celle-ci a été menée entre mi-février et fin mai 2021 dans des cabinets de médecine générale au sein de la métropole lilloise.

2. Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)

Pour ce calcul le logiciel Epilnfo 7 a été utilisé. Une marge d'erreur de 2,5% (prévalence attendue inférieure à 20%) et un intervalle de confiance à 95% ont été définis. Le nombre de sujet nécessaire à inclure était de 577 patients soit 23 médecins à recruter, en estimant que chaque médecin reçoit en moyenne 25 patient par jour. Dans les études antérieures le nombre de médecins participant effectivement était de 1 sur 2. Il fallait donc recruter au moins 46 médecins. Il a été décidé d'en contacter 5 fois ce chiffre dans l'hypothèse d'un taux de réponses attendu de 20%. De plus, le contexte pandémique sans précédent ne nous permettait pas d'anticiper le nombre de patients recrutés en raison des possibles confinements, arrêts de travail des médecins contactés ou d'une moindre disponibilité de ces derniers en raison d'une organisation différente du cabinet.

Critères d'inclusions

Les patients majeurs se présentant au cabinet du médecin généraliste le jour choisi par ce dernier étaient inclus, qu'ils soient étiquetés allergiques ou non.

Ces derniers donnaient leur consentement par voie orale après information par le médecin et une affiche en salle d'attente.

Critères de non-inclusion

Les mineurs n'étaient pas inclus.

Les personnes ne parlant pas français n'étaient pas incluses.

Les patients refusant de participer à l'étude n'étaient pas inclus non plus.

2) Données personnelles collectées/Recueil de données

a) *Élaboration des questionnaires et diffusion.*

Questionnaire patient : (Annexe 3)

Le questionnaire patient a été rédigé après avoir identifié les données pertinentes.

Il a été relu sous son format électronique et papier par une personne non initiée aux termes médicaux afin de s'assurer de la compréhension des patients.

Il a été relu et validé sous ses deux formats par deux médecins généralistes afin de s'assurer de la faisabilité.

Après accord de principe des médecins généralistes contactés (par téléphone ou mail), il leur a été demandé de proposer le questionnaire à leurs patients.

Ces derniers pouvaient le remplir sous la supervision directe de leur médecin généraliste, ou celui-ci le remplissait en présence du patient.

Le questionnaire patient comprenait 3 subdivisions (Annexe 3) :

- Caractéristiques socio-démographiques des patients interrogés (genre, âge, catégorie socio-professionnelle) ainsi que leur couverture de santé et certains antécédents (eczéma, asthme, allergie respiratoire ou alimentaire, allergie prouvée à un médicament, antécédent d'asthme du nourrisson)
- Présence d'une allergie supposée à la pénicilline et réaction présentée (âge de la réaction, symptômes présentés). Reprise d'un médicament contenant de la pénicilline depuis la réaction. Confirmation par des tests allergologiques validés ou non.
- Acceptabilité de la consultation allergologique de confirmation de l'allergie.

Questionnaire médecin : (Annexe 4)

Rédigé dans le but de connaître les caractéristiques des médecins interrogés : âge, genre, mode d'exercice, patientèle majoritaire.

Diffusion :

Les médecins ont été contactés entre mi-février et fin avril 2021. Les questionnaires étaient envoyés dans les 24 heures suivant l'accord et les données ont été collectées jusqu'à fin mai 2021.

La période de recueil de données a dû être rallongée (fin du recueil prévu fin mars) en raison du peu de disponibilité des médecins généralistes lors du lancement de la campagne de vaccination contre la Covid-19.

Les médecins ayant choisi de recevoir le questionnaire au format papier recevaient une enveloppe contenant :

- Une notice pour le médecin avec rappel des modalités
- une trentaine de questionnaires patients
- un questionnaire pour le médecin
- une fiche d'information pour les patients, à mettre dans la salle d'attente. (Annexe 4)
- une enveloppe de retour préimprimée.

Les médecins préférant la voie électronique ont reçu un mail avec deux liens conduisant à un questionnaire, l'un pour le médecin, l'autre pour les patients.

a) Méthode de recueil des données

Le médecin volontaire choisissait une journée de la semaine pour proposer le questionnaire à ses patients.

Il n'y a pas eu de consigne donnée sur l'organisation de la journée. Le praticien choisissait au choix une journée uniquement composée de rendez-vous au cabinet ou de rendez-vous et visites.

Les questionnaires ont été proposés aux patients au cours d'une consultation prévue pour un motif autre que l'allergie à la pénicilline.

3) Définir les critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le nombre de patient ayant déclaré avoir une allergie à la pénicilline, que celle-ci soit confirmée ou non.

Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires étaient :

Pour les patients ayant déclaré une allergie à la pénicilline :

- La confirmation de l'allergie à la pénicilline par des tests validés
- la comparaison des données entre les patients déclarés allergiques et les patients non allergiques
- la comparaison des données entre les patients ayant accepté de réaliser des tests de confirmation de l'allergie et ceux refusant.

4. Analyse statistique

1) Réalisation de l'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 4.1) par un interne de santé publique.

2) Analyse descriptive des caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients ainsi que leurs réponses aux questions sont présentées sous forme de moyennes (et écart-types) ou de médianes (et intervalles interquartiles) pour les variables continues et en effectifs (et proportions) pour les variables qualitatives.

3) Analyse du critère de jugement principal

Pour l'objectif principal, c'est-à-dire l'évaluation de la prévalence de l'allergie à la pénicilline dans la métropole européenne de Lille, le taux brut accompagné de son intervalle de confiance à 95% a été calculé à partir des réponses au questionnaire puis standardisée sur l'âge et le sexe à partir des données démographiques du département du Nord disponible en libre accès sur le site de l'INSEE.

4) Analyse des critères secondaires.

Les différences de caractéristiques en termes de comorbidités allergiques entre les patients allergiques à la pénicilline et les autres ont été évaluées par des tests du Chi2. Ces tests sont à visée exploratoires, aucun risque alpha n'est fixé a priori.

Les différences socio-démographiques entre les patients étant d'accord pour un test de confirmation allergologique et les autres ont aussi été explorés par des tests du Chi2. Ces tests sont à visée exploratoires, aucun risque alpha n'est fixé a priori.

5. Ethique

1) Accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Une autorisation CNIL a été attribuée sous la référence 2021-02. La prolongation de la durée de recueil de données avait été anticipée et aucune modification n'a été à faire auprès de la CNIL.

2) Informations aux patients concernant l'utilisation de leurs données à des fins de recherche

Les patients ont été informés des informations recueillis via une lettre d'information présente en salle d'attente ainsi que par leur médecin traitant.

La recherche ne rentrant pas dans le cadre de la loi Jardé, l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP n'était pas nécessaire).

3) Conflits d'intérêts

Il n'y a pas de conflit d'intérêt.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

1) Caractéristiques des médecins interrogés (Figure 1)

Sur les deux cent vingt-cinq médecins randomisés quatorze ont été exclus car pratiquaient strictement autre chose que la médecine générale (1 nutritionniste, 3 homéopathes, 5 angiologues, 1 médecin esthétique, 2 acupuncteurs, 1 allergologue et 1 médecin ostéopathe)

Soixante-trois médecins ont accepté d'interroger leurs patients, soixante-trois ont refusé. Quatre-vingt-cinq ne se sont pas prononcés malgré trois rappels et messages aux secrétaires.

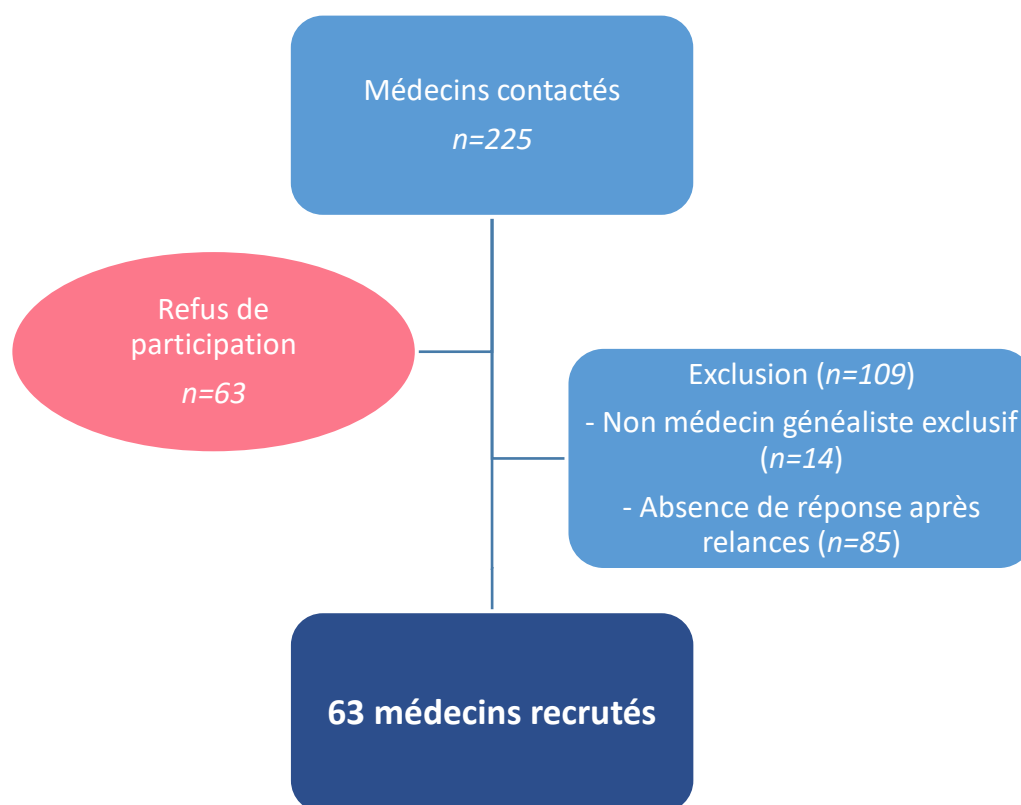


Figure 1 : Diagramme de flux

Vingt-six questionnaires ont été envoyés par voie postale. Trente-sept mails contenant le lien ont été envoyés.

Seize retours par voie postale et vingt-deux retours par voie électronique ont été enregistrés.

On obtient finalement un taux de participation de 17%. (Tableau 1)

	n=		%	
Médecins contactés	225		100	
Accord de participation reçu	63		28	
	papier	électronique	papier	électronique
	26	37	41	59
Nombre de réponses reçues	38		16,9	
	papier	électronique	papier	électronique
	16	22	61	60

Tableau 1 : Taux de participation à l'étude

Sexe :

Il y avait 19 hommes (50%) et 19 femmes (50%)

Age :

Moins de 30 ans : 5 (13,2%)

Entre 30 et 39 ans : 12 (31,6%)

Entre 40 et 49 ans : 1 (2,6%)

Entre 50 et 59 ans : 14 (38,6%)

Entre 60 et 65 ans : 6 (15,8%)

Plus de 65 ans : 0

Exercice :

La plupart exerçait en cabinet de groupe (n=25, 65,8%) ou en milieu urbain (n=30, 79%).

La moyenne de patients interrogés était de 19 IC 95% [16,8-21,1] par praticien.

2) Caractéristiques des patients interrogés

Le recrutement de 721 patients via les médecins généralistes a été réalisé entre mi-février et fin avril 2021. Aucun patient n'a été exclu. Aucun n'a refusé l'utilisation de ses données.

Les analyses statistiques descriptives sont détaillées dans les tableaux 2 et 3.

Parmi les 721 patients inclus 442 (61,3%) étaient de sexe féminin (Tableau 2)

Il n'y avait pas de patient mineur conformément aux critères d'inclusion.

Cent vingt-neuf patients avaient entre 26 et 35 ans (17,9%), 165 entre 36 et 50 ans (22,9%), 165 entre 51 et 65 ans (22,9%), 99 entre 66 et 75 ans (13,7%), 77 plus de 75 ans (10,7%)

La plupart étaient mariés (n=293, 40,6%) ou célibataire (n=204, 28,3%)

La plupart avait une complémentaire santé personnelle (n=602, 83,5%), 45 (6,24%) avaient la Complémentaire Santé Solidaire (CSS), ex CMUc/ACS, 4 (0,55%) avaient l'AME.

		Effectif (%)	Données manquantes
Sexe	Homme	279 (38,7%)	0
	Femme	442 (61,3%)	
Age	18-25 ans	86 (11,9%)	0
	26-35 ans	129 (17,9%)	
	36-50 ans	165 (22,9%)	
	51-65 ans	165 (22,9%)	
	66-75 ans	99 (13,7%)	
	>75 ans	77 (10,7%)	
Statut marital	Célibataire	204 (28,3%)	0
	En concubinage	124 (17,2%)	
	En couple	29 (4%)	
	Marié	293 (40,6%)	
	PACSE	26 (3,6%)	
	Veuf(ve)	45 (6,2%)	
Complémentaire santé	Aucune	70 (9,7%)	0
	AME	4 (0,55%)	
	CSS	45 (6,24%)	
	Autre	602 (83,5%)	
Catégorie socio professionnelle	Artisan, commerçants et chef d'entreprise	27 (3,7%)	
	Cadres et professions intellectuelles supérieures	123 (17,1%)	
	Employés	159 (22%)	
	Ouvriers	40 (25,4%)	
	Etudiants	62 (8,6%)	
	Retraités	183 (25,38%)	
	Techniciens, professions intermédiaires	69 (9,6%)	
	Autre	58 (8%)	
	Exploitant agricole	0	

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques des patients interrogés

Les comorbidités des patients sont regroupées dans le tableau 3.

Quatre cent quatre-vingt-seize (68,8%) ne déclaraient aucune pathologie dans la liste, 147 (20,4%) en déclaraient une, 51 (7,1%) en déclaraient deux, 19 (2,6%) trois, 6 (0,8%) quatre et enfin 2 (0,3%) en déclaraient 5.

	Effectif (%)	Données manquantes
Aucune	496 (68,8%)	0
Allergie respiratoire (AR)	57 (7,9%)	0
Eczéma	39 (5,4%)	0
Asthme	23 (3,2%)	0
Asthme, AR	19 (2,6%)	0
Allergie à un médicament autre que pénicilline (AM)	15 (2,1%)	0
Allergie alimentaire (AA)	13 (1,8%)	0
Eczéma, AR	5 (0,7%)	0
AR, AA	5 (0,7%)	0
Antécédent d'asthme du nourrisson	5 (0,7%)	0
Eczéma, Asthme, AR	4 (0,6%)	0
Eczéma, Asthme, Atcd asthme du nourrisson	3 (0,4%)	0
Eczéma, AA	3 (0,4%)	0
AR, AM	3 (0,4%)	0
Asthme, AR, Atcd asthme du nourrisson	2 (0,3%)	0
Asthme, AR, AM, Atcd asthme du nourrisson	2 (0,3%)	0
AA, AM	1 (0,14%)	0
AR, AA, AM	1 (0,14%)	0
Asthme, AA	1 (0,14%)	0
Asthme, AR, AA	1 (0,14%)	0
Asthme, AR, AA, AM	1 (0,14%)	0
Eczéma, AM	1 (0,14%)	0
Eczéma, AR, AA	1 (0,14%)	0
Eczéma, AR, AA, Atcd Asthme du nourrisson	1 (0,14%)	0
Eczéma, AR, AM	1 (0,14%)	0
Eczéma, Asthme, AR, AA, Atcd asthme du nourrisson	1 (0,14%)	0

Tableau 3 : Comorbidités des patients interrogés

2. Objectif principal : Prévalence de l'allergie à la pénicilline.

On retrouvait dans la population 86 patients avec une allergie à la pénicilline, soit une prévalence de 11,9% (IC95% [9,7% ; 14,5%]).

La prévalence standardisée sur l'âge et le sexe était de 11, 7% (IC95% [9,47% ; 14,3%]).

1) En fonction du genre et de l'âge (Figure 2)

Il y avait 10,8% des hommes et 12,7% des femmes qui déclaraient avoir présenté une allergie à la pénicilline.

C'était 11,6% des 18-25 ans, 9,3% des 26-35 ans, 12,1% des 36-50 ans, 10,3% des 51-65 ans, 17,2% des 66-75 ans, 13% des plus de 75 ans qui déclaraient avoir présenté une allergie à la pénicilline.

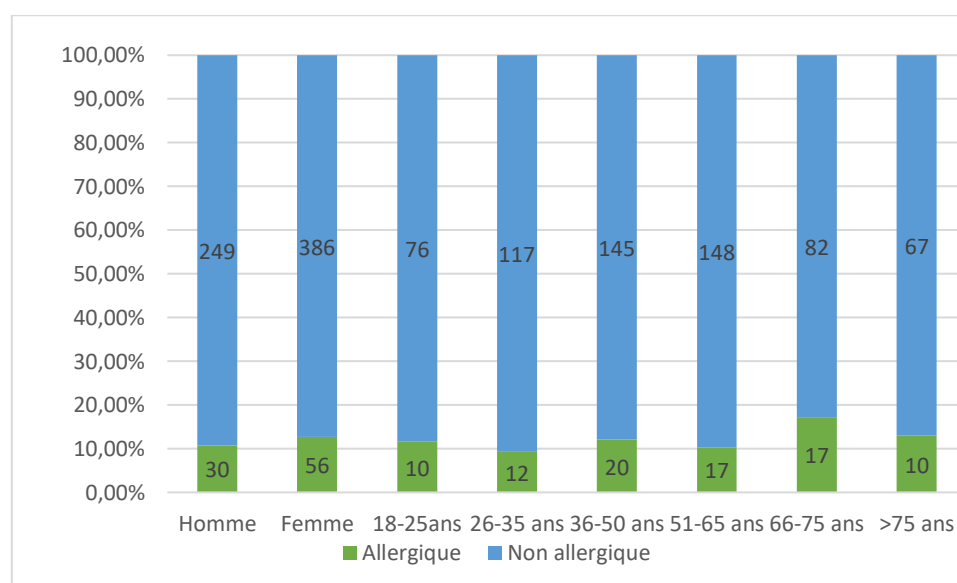


Figure 2 : Prévalence de l'allergie à la pénicilline selon l'âge et le sexe

2) Age au moment de la réaction (Tableau 4)

Les symptômes d'hypersensibilité allergique à la pénicilline présentés avant l'âge de 15 ans représentaient 43,9% des patients, 46,3% les avaient présentés entre 15 et 50 ans et 9,8% après l'âge de 50 ans.

	Effectif	Données manquantes
Moins de 15 ans	36 (43,9%)	4
Entre 15 et 50 ans	38 (46,3%)	
Plus de 50 ans	8 (9,76%)	

Tableau 4 : Age au moment de la réaction

3) Symptômes présentés (figure 3)

L'urticaire ou les lésions cutanées représentent 14,5% des réactions, 12,1% ont présenté une urticaire ou des lésions cutanées associées à un prurit, 12%, les symptômes précédents associés à un œdème facial dont 1 personne (soit 1,2% des patients) avec difficultés respiratoires. 8,4% avaient présenté un œdème facial, 12,1% avaient également présenté une urticaire dont 7,3% avec difficulté respiratoire. 4,8% avaient présenté un gonflement du visage associé à un prurit.

Les symptômes présentés étaient inconnus chez 10,8% des patients.

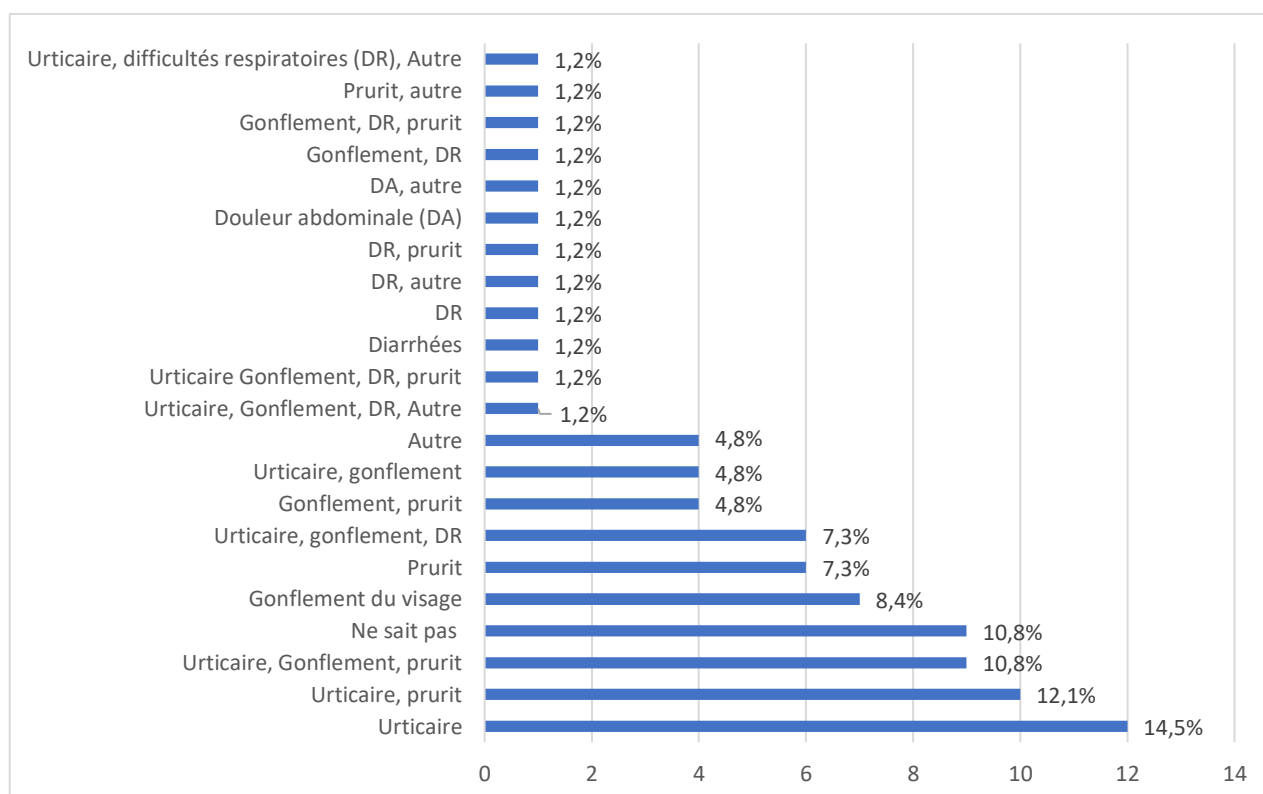


Figure 3 : Symptômes allégués par les patients auto déclarés allergiques à la pénicilline

4) Antibiotique prescrit à la place de la pénicilline (Figure 4)

La plupart des patients (26,5%, n=18) ne savaient pas quel antibiotique était utilisé.

Vingt-cinq pourcents (n=17) se voyaient prescrire de la pyostacine et 25% (n=17) un macrolide.

Seulement 1,5% (n=1) avait reçu une céphalosporine.

Aucun antibiotique n'avait été reçu depuis, par 14,7% (n=10) des patients interrogés.

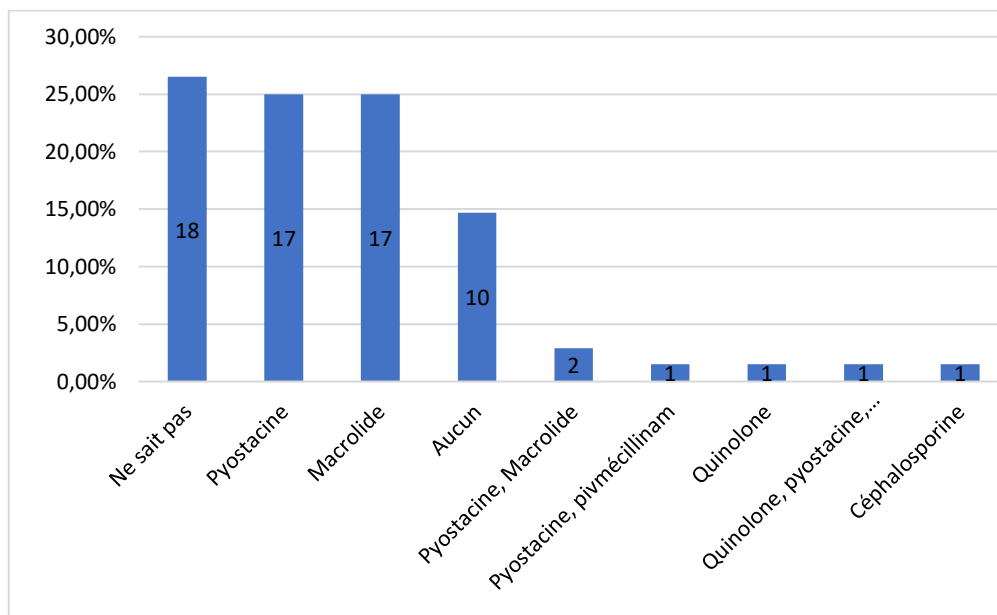


Figure 4 : Antibiotiques prescrits en remplacement de la pénicilline

5) Reprise de la pénicilline depuis l'épisode

Quatre patients (4,82%) ont repris la pénicilline depuis la réaction d'hypersensibilité.

3. Objectifs secondaires

1) Prévalence des allergies confirmées à la pénicilline (Figure 5)

Soixante-six patients (80,5%) n'avaient pas eu de confirmation de leur allergie.

Seize (19,5%) déclaraient que leur allergie avait été confirmée par un médecin.

Onze (13,4%) avaient eu une confirmation par tests cutanés, 1 (1,2%) par un test de provocation orale et 4 (4,9%) n'avaient pas eu de tests réalisés car la réaction présentée aurait été trop importante.

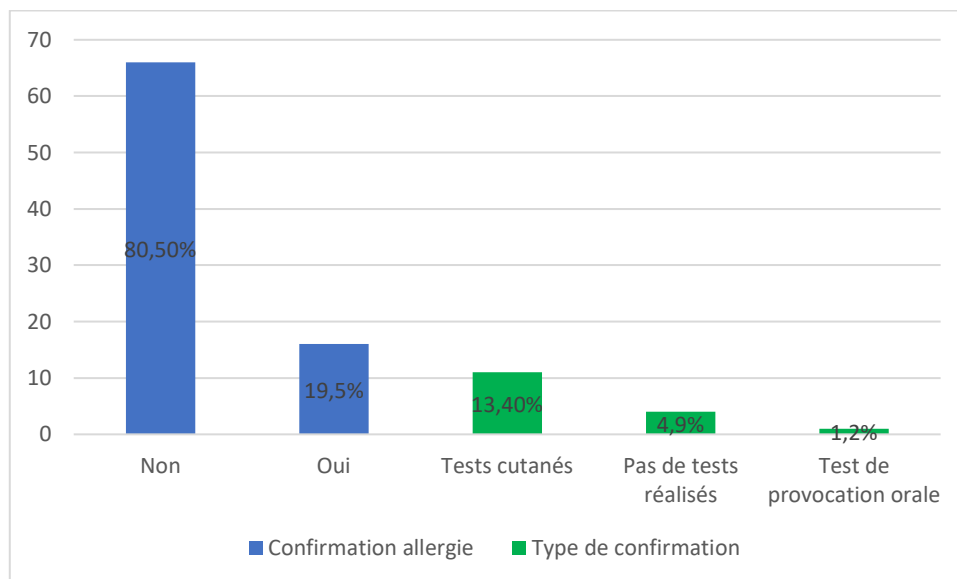


Figure 5 : Taux et type de confirmation des allergies

2) Comparaison des facteurs de risque d'allergie à la pénicilline

Trente patients étaient des hommes et 56 des femmes ($p=0,5$).

De même, 10 des 18-25 ans, 12 des 26-35 ans, 20 des 36-50 ans, 17 des 51-60 ans, 17 des 66-75 ans et 10 des plus de 75 ans ($p=0,56$).

Dix patients supposés allergiques à la pénicilline présentaient également une allergie alimentaire ($p=0,002$), 23 patients présentaient une allergie respiratoire ($p=0,004$), 20 de l'asthme ($p=0,0003$), 13 de l'eczéma ($p=0,15$), 10 une allergie prouvée à un médicament ($p=0,0002$), 2 avaient un antécédent d'asthme du nourrisson ($p=1$).

		Allergique	Non Allergique (NA)	p
Sexe	Homme	30	249	0,5
	Femme	56	386	
Age	18-25 ans	10	76	0,56
	26-35 ans	12	117	
	36-50 ans	20	145	
	51-65 ans	17	148	
	66-75 ans	17	82	
	>75 ans	10	67	
Allergie alimentaire		10	23	0,002
Allergie respiratoire		23	90	0,004
Allergie à un médicament		10	18	0,0002
Asthme		20	60	0,0003
Eczéma		13	60	0,14
Asthme du nourrisson		2	11	1

Tableau 5 : Comparaison des patients avec et sans allergie auto-déclarée à la pénicilline

3) Acceptabilité d'un processus de confirmation de l'allergie et comparaison des données entre les deux groupes.

a) Acceptabilité d'une consultation en allergologie

La plupart des patients (57,6%, n=38) accepteraient de consulter en allergologie pour confirmation diagnostic.

b) Acceptabilité en fonction de la durée de prise en charge

Seulement 60,5% (34,8% de la population n'ayant pas d'allergie confirmée) de ces patients (n=23) poursuivraient la prise en charge si cela nécessitait plus d'une consultation.

c) Caractéristiques socio démographiques des patients acceptant a priori une prise en charge en allergologie.

Sur 66 patients, 38 acceptaient, a priori de consulter un spécialiste afin de confirmer l'allergie à la pénicilline. Parmi 38 patients 25 étaient des femmes (p=0,8).

Seize étaient des employés, 8 retraités, 6 cadres et professions intellectuelles supérieures, 3 étudiants, 3 techniciens et professions intermédiaires, 1 artisan ou commerçant, chef d'entreprise, 1 ouvrier. (p=0,02)

Treize avaient entre 36 et 50 ans, 9 entre 51 et 65 ans, 6 entre 26 et 35 ans, 4 entre 18 et 25 ans, 3 entre 66 et 75 ans, 3 plus de 75 ans. (p=0,04)

Seize étaient célibataires, 12 mariés, 5 en concubinage, 2 en couple, 2 veuf(ve)s, 1 PACSE. (p=0,06)

		Accord	Refus	p
Sexe	Homme	13	8	0,827
	Femme	25	20	
Age	18-25 ans	4	3	0,04
	26-35 ans	6	4	
	36-50 ans	13	3	
	51-65 ans	9	4	
	66-75 ans	3	10	
	>75 ans	3	4	
Catégorie socio-professionnelle	Artisan, commerçant, chef d'entreprise	1	0	0,02
	Cadre et profession intellectuelle supérieure	6	6	
	Employé	16	3	
	Technicien et profession intermédiaires	3	1	
	Retraité	8	14	
	Ouvrier	1	0	
	Etudiant	3	2	
	Autre	0	2	
Statut marital	Célibataire	16	4	0,06
	Marié	12	16	
	Concubinage	5	3	
	En couple	2	0	
	Veuf(ve)	2	4	
	PACSé	1	1	
Couverture sociale	Aucune	1	2	0,7
	CSS	2	2	
	Autre	35	24	

Tableau 6 : Comparaison des populations acceptant ou non la consultation allergologique

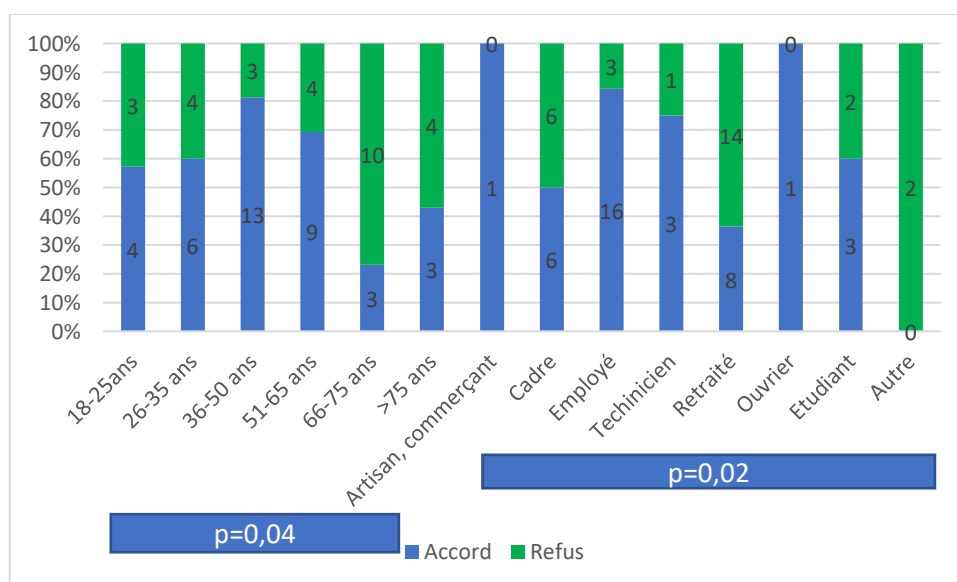


Figure 6 : Caractéristiques des patients impactant sur l'acceptabilité de le consultation allergologique

DISCUSSION

1. Résultats de l'étude

1) Objectif principal : Prévalence de l'allergie à la pénicilline

L'étude retrouvait une prévalence de 11,7% de patients auto déclarés allergiques à la pénicilline. Pour rappel, l'étude a été effectuée entre mi-février et fin mai 2021 dans la métropole lilloise.

Une étude réalisée en Seine-Saint-Denis en mars 2005 par Branellec *et al.*(9) retrouvait une prévalence de 9,4% (Δ 2,3%) soit 99 patients sur 1057 participants. Cette étude avait également pour but de retrouver la fréquence des allergies autodéclarées à la pénicilline. Le mode de recrutement était le même, ainsi que le nombre de sujet inclus.

A la maternité Jeanne de Flandres (du CHRU Lille), l'étude réalisée par Thellier *et al.* (10) retrouvait une prévalence des allergies à la pénicilline autodéclarée de 6,8% en 2015 et de 5,4% en 2016 (Δ 4,9% et 6,3%). Cette différence peut être expliquée par la différence d'âge entre des patientes accouchées et une patientèle moyenne de médecine ambulatoire (moyenne d'âge 31 ans à la maternité, 70% des patients de plus de 36 ans dans notre étude)

Aux Etats-Unis une étude réalisée sur 11 761 patients par Albin S. *et al.*(51) retrouve une prévalence de 11,5% (Δ 0,2%) d'une population majoritairement urbaine. Le mode de recueil était rétrospectif.

Les résultats retrouvés dans notre étude sont cohérents avec les chiffres présents dans la littérature. Qu'il s'agisse d'une échelle départementale, nationale ou continentale.

2) Objectifs secondaires

a) Allergies confirmées à la pénicilline

Notre étude retrouve une prévalence de 19,5% d'allergies confirmées à la pénicilline. Cette dernière est plus importante que dans les autres études. Il s'agit d'une allergie déclarée confirmée.

Ponvert *et al* (52) dans une étude de population pédiatrique entre 1990 et 2009 dans un centre universitaire parisien retrouvait une prévalence d'allergie confirmée à la pénicilline de 15,9% (Δ 3,6%). Seulement, les patients interrogés dans notre étude avaient tous plus de 18 ans.

En effet une étude réalisée au Etats-Unis évaluant l'innocuité d'un test de provocation orale sans tests cutanés préalables retrouvait une prévalence de 2,6% (Δ 16,9%). (46)

Une autre étude retrouve une prévalence de 1,5% (Δ 10,2%) sur une population de jeunes militaires avec allergie rapportée à la pénicilline. (53)

Enfin une étude réalisée également aux Etats-Unis en milieu ambulatoire retrouve une prévalence de 3% (Δ 8,7%) d'allergie confirmée à la pénicilline après test de provocation orale.(47)

Cet delta important entre ces études et la nôtre provient probablement du fait que ces études évaluent une prévalence à l'aide d'outils validés et standardisés (tests cutanés, tests de provocation orale, etc). Notre étude présente en effet un biais déclaratif pour cette partie.

Le questionnaire ayant été élaboré en termes simples et compréhensibles de la majorité et peu détaillé afin d'en garantir la rapidité d'exécution, il est possible, malgré une double relecture, que certains patients et médecins généralistes n'aient pas compris cet item.

La confirmation de l'allergie par des tests cutanés était déclarée par 13,4% des patients (soit 69% de la population déclarant avoir une allergie confirmée à la pénicilline) et 1,2% (soit 6%) déclaraient avoir eu une confirmation après test de provocation orale.

Chez Ponvert *et al* (52), 45% ont eu une confirmation par tests cutanés seuls et 5,7% par test de provocation orale (réalisée si tous les tests cutanés étaient négatifs). Les chiffres présentés ici ne prennent pas en compte les tests cutanés réalisés dans le cadre d'hypersensibilité retardée.

Chez Desravines *et al* (54) 33% des patientes dont l'allergie a été confirmée l'ont été par des tests cutanés seuls et 66,6% par un TPO. Le faible échantillon ne permet cependant pas une bonne représentativité.

Quatre des patients (4,9%) déclaraient ne pas avoir réalisé de tests car leurs réactions auraient été trop sévères. Nous rappelons que les contre-indications au TPO sont les manifestations systémiques d'organe, l'anaphylaxie sévère (0,015-0,04% des réactions présentées) et les maladies auto-immunes induites les réactions d'hypersensibilité sévères retardée.(12)

Aussi la question précédente (8-C) ne permet pas de savoir si les patients ayant repris de la pénicilline l'ont fait lors d'un TPO. Un seul patient ayant déclaré une allergie confirmée par TPO, il est peu probable que les 4 l'aient repris dans le cadre d'un processus de confirmation d'allergie.

On ne peut donc pas dire que la prévalence des allergies confirmées à la pénicilline tend vers 19,5%. Il faudrait réaliser une étude dédiée, en milieu spécialisé, comme cela a déjà été effectué plusieurs fois.(52,55)

On pourrait estimer (si on exclut les patients n'ayant pas réalisé de tests) que le pourcentage de patients ayant eu une allergie confirmée à la pénicilline serait de 14,6% ce qui reste très élevé par rapport aux études précédemment réalisées.(47,51,53) Cette différence pourrait être expliquée par certains facteurs qui n'ont pas été analysés : l'intérêt des médecins ayant répondu pour l'allergologie, ou l'antécédent d'allergie chez ces médecins, ou le fait que certains soient Maîtres de Stage Universitaire (MSU) par exemple.

b) Comparaison des facteurs de risque

Conformément aux données de la littérature (9,11) il n'a pas été montré que la prévalence de patients se déclarant allergiques à la pénicilline soient significativement reliée à l'âge et au sexe (respectivement $p=0,5$ et $0,56$). Une étude seulement met en relation l'âge et la réaction anaphylactique sévère secondaire à un médicament. (56)

La plupart des études retrouvent également un lien fort entre l'asthme, la présence d'autre allergie médicamenteuse ou alimentaire et la présence d'une allergie à la pénicilline. Ce lien est retrouvé qu'il s'agisse d'allergie rapportée ou d'allergie confirmée à la pénicilline.(9,36,52,57)

La présence d'antécédent d'eczéma a été retrouvé comme significativement en lien avec une allergie à la pénicilline chez Branellec *et al.* et Cornejo-Garcia *et al.* (9,57) mais pas dans notre étude ($p=0,15$)

Nous n'avons pas retrouvé d'études dans lesquelles la variable « Antécédent d'asthme du nourrisson » était analysée. Il n'apparaissait pas de lien significatif.

Nous n'avons pas étudié certaines variables comme les antécédents cardio-vasculaires, la présence de cancer, le tabagisme actif ou passif qui semblent pourtant jouer un rôle dans l'apparition d'allergie à la pénicilline confirmée selon West *et al.*(11) et Turner *et al.* (56)

Nous n'avons pas évalué non plus le lien entre l'âge au moment de la réaction et la présence d'une allergie à la pénicilline.

c) Acceptabilité d'une confirmation de l'allergie

Peu d'études explorent l'acceptabilité pour un patient d'une certaine prise en charge.

Nous retrouvons dans cette étude 57% de patients acceptant a priori de consulter un allergologue pour confirmer leur allergie. Chiffre qui tombe à 35% lorsque l'on informe le patient du protocole en plusieurs étapes.

Concernant les tests allergologiques aux beta-lactamines Desravine *et al* (54) retrouve 62% de patientes acceptant de réaliser les tests de confirmation de l'allergie après information du protocole. Ce chiffre supérieur peut s'expliquer par la catégorie de patientes interrogées qui sont des femmes enceintes de 14 à 36 semaines d'aménorrhée et ayant un suivi de grossesse prévu dans cet hôpital. Nous rappelons que la plupart des études contre-indiquent les TPO pendant la grossesse sans balance bénéfice-risque favorable.(5,12)

Une étude britannique proposant un protocole de réintroduction de la pénicilline par TPO direct a analysé les raisons des refus des patients à se faire tester. Dans l'ensemble la prévalence de patients acceptant de se faire tester est plus importante que dans notre étude (82%). Sur 56 patients, 21% n'auraient jamais repris de pénicilline quoiqu'il advienne, 20% ne voulaient pas prendre part à la recherche et 14% seulement refusaient en raison du manque de temps. (58)

Pour finir l'âge et la profession des patients semblaient être en lien avec le refus de confirmer l'allergie. On remarque en effet que la catégorie des plus de 66 ans et celle des retraités sont les plus réfractaires à la consultation allergologique alors que les 36-50 ans et les employés sont plus réceptifs à la confirmation de l'allergie ($p=0,02$ et $p=0,04$).

Cela peut s'expliquer en comprenant que les personnes plus âgées ont parfois plus de comorbidités (cardio-vasculaires, oncologiques, autonomie, ...) que les plus jeunes et auraient moins de temps à consacrer à une consultation médicale de plus.

Nous n'avons pas trouvé d'autre étude évaluant ce point.

2. Validité de l'étude

1) Forces de l'étude

Il s'agit d'une **rare étude** évaluant la prévalence de **l'allergie rapportée** à la pénicilline en médecine ambulatoire en France.

Le nombre de sujets inclus (n=721) permet d'avoir une **bonne puissance statistique** et un intervalle de confiance assez petit (prévalence standardisée sur l'âge et le sexe de 11, 7% (IC95% [9,47% ; 14,3%])). Il a été calculé préalablement pour s'assurer de la puissance de l'étude.

Cette prévalence d'allergies rapportées à la pénicilline est la même que dans les autres études ce qui confère une **bonne validité externe** à notre étude. (5,9–11,22,35,59)

Le nombre de médecins contactés a été moins important que prévu notamment en raison du contexte pandémique. L'organisation de la vaccination contre le SARS Cov2, les confinements, les changements d'organisation et d'indication vaccinale ont entraîné l'abandon de certains médecins, parfois en cours de route, expliquant une moyenne de patients interrogés par médecins inférieure à 25 par jour. Les médecins recrutés ont, en effet répondu moins favorablement que dans les études comparables (9,31). L'exclusion des mineurs explique aussi en partie ce chiffre plus bas.

De plus l'étude a été réalisée sur une seule journée ce qui a **limité les perdus de vue** ou les oublis de réponse. Tous les patients majeurs se présentant au cabinet ont été inclus et la prévalence a été standardisée sur le sexe et l'âge. Les médecins qui étaient hésitants à la participation ou les médecins dont les secrétaires n'avaient pas fait de retour ont été recontactés jusqu'à 2 fois à 2 semaines d'intervalle pour conserver un taux de participation optimal.

Aussi il n'existe **pas de conflit d'intérêts** dans cette étude.

Enfin, on peut également citer comme force de l'étude que c'est une des seules études dans laquelle le patient est pris en charge comme personne et non comme pathologie. Aucune étude française évaluant l'acceptabilité de la consultation allergologique n'a été retrouvée.

2) Limites de l'étude

Pour commencer il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive de faible niveau de preuve scientifique (**grade C**).

Il existe plusieurs biais dont un **biais de sélection (recrutement)** : Bien que les médecins généralistes interrogés aient été d'âge et de sexe similaires aux médecins généralistes français selon l'Atlas de la démographie Médicale en France de 2021 (60), ils n'étaient pas comparables pour le lieux d'installation ni pour la patientèle accueillie. En effet nous nous sommes concentrés sur la population de la métropole lilloise, grand bassin de population afin de pouvoir mieux cibler les médecins à recruter.

Il y avait un pourcentage de médecins de plus de 50 ans de 53% dans notre étude, et des médecins généralistes français d'un âge moyen de 49,8 ans ; les femmes exerçant étaient également représentées dans notre étude et en France, 50% de femmes dans notre études, 51,5% en France.

Les médecins recrutés dans notre étude travaillaient majoritairement en secteur urbain (79%) et aucun patient n'était exploitant agricole, ce qui ne traduit pas les disparités régionales.

De plus la proportion de patients détenteurs de la CSS était plus faible dans notre étude que dans la population générale (6,1% vs 8,1%).

Notre étude, malgré une standardisation de la prévalence sur l'âge et le sexe ne peut donc pas prétendre être représentative de la population générale.

Il existe également un **biais de classement (biais d'information)**, bien que le questionnaire ait été validé par 3 personnes différentes, il n'y a pas eu de consensus effectué autour de ce dernier, les allergologues n'ont pas été sollicités. Il a été rédigé de manière à ne pas excéder un format recto A4 pour améliorer le taux de participation, limitant ainsi le nombre d'items. Certaines informations, concernant l'évaluation des facteurs associés à l'allergie à la pénicilline, sont manquantes. Il a été remarqué que certains questionnaires ont été remplis par les patients, ce qui entraine un recueil de réponses hétérogène. Une formation des enquêteurs (médecins généralistes interrogés) aurait également pu limiter ce biais.

En effet on remarque que certains patients avaient reçu de la pénicilline après avoir déclaré une allergie (dont au moins 3 sans avoir bénéficié de TPO), ce qui ne les classaient donc pas dans les patients allergiques supposés à la pénicilline

Les réactions présentées dans l'enfance (âge inférieur à 15 ans) peuvent être à l'origine **d'un biais de mémorisation**. Les patients ayant pu oublier les symptômes présentés, ou les antibiotiques reçus en remplacement, ou encore s'ils avaient repris la pénicilline. Le questionnaire a été rédigé en termes compréhensibles de la majeure partie de la population, ne permettant pas de classer les réactions présentées dans des cadres précis (urticaire, prurit, œdème de Quincke, anaphylaxie). Le différent format de questionnaire ne permettait pas de renseigner le type de réaction présentée dans la catégorie « Autre » sur le format électronique. De plus il n'y a pas d'information sur la spécialité du médecin ayant confirmé l'allergie. Une précision indiquant que ce médecin devait être spécialiste en allergologie, dermatologue, réanimateur aurait dû être indiquée.

Enfin un potentiel **biais de confusion** n'a pas été pris en compte en n'incluant pas dans le questionnaire la prise d'autres médicaments pris en même temps que la pénicilline (Paracétamol ou autres antalgiques, AINS, traitement de fond...) ou le délai d'apparition de la réaction.

3. Perspectives :

L'enjeu de la confirmation d'une allergie à la pénicilline est commun à toutes les spécialités, médicales comme chirurgicales. Cela explique le nombre d'étude la concernant.

La prescription d'antibiotiques à large spectre augmente le coût et la durée d'hospitalisation (36). De nombreuses études proposent alors de raccourcir le circuit.

Certaines proposent de passer directement au TPO pour les réactions peu sévères à modérées (42,46,61) , seulement pour les réactions peu sévères selon d'autres (62). D'autres proposent de réaliser des TPO accélérés sur une seule journée, après réalisation de tests cutanés (47).

Une étude réalisée en amont d'une intervention chirurgicale montre que la réalisation de tests intégrés dans la démarche pré-opératoire permettait de réduire l'utilisation de vancomycine au profit de BL (63). De même la création d'un circuit court pour les patients hospitalisés montrait une diminution de l'utilisation de quinolones et de vancomycine (64).

Raja *et al.* montrent la possibilité de réaliser des tests cutanés lors de l'admission de patients supposés allergique au Service d'Accueil des Urgences (SAU) et nécessitant une antibiothérapie(43). Bien que l'étude ne précise pas les modalités de surveillance des patients recevant la pénicilline PO à dose pleine juste après les TC négatifs, nous rappelons que le TPO reste le *Gold Standard*

Une étude seulement propose la possibilité de réintroduire directement la pénicilline en cabinet de ville, sans tests cutanés préalables (47), alors que toutes les autres mentionnent bien la nécessité d'avoir un plateau technique adapté.

D'autres études mettent en avant la possibilité de créer un circuit dédié et complet de confirmation d'allergie médicamenteuse.

Chen *et al.* proposent la mise en place d'un parcours supervisé par des professionnels paramédicaux formés et plus disponibles que les allergologues déjà submergés. Il pourrait s'agir de pharmaciens ou infirmières (23,65).

Naranayan et Jeffres, entre juillet et septembre 2016, évaluent l'utilisation de tests cutanés ainsi que leur coût dans un service dédié au sein de l'hôpital. Un service dédié aux seuls tests cutanés pourrait être une piste pour les hôpitaux recevant de nombreux patients étiquetés allergiques.(66)

Une étude qualitative réalisée par Wanat *et al.*(67) rappelle que peu de patients sont informés de la nécessité de réaliser des tests allergologiques et que les praticiens ne connaissent pas forcément les modalités d'adressage.

Thellier *et al.* en accord avec Parck *et al.*(10,65) prouvent qu'une intervention éducative peut faire progresser les prescriptions et ainsi diminuer les prescriptions d'antibiothérapie à large spectre et de l'antibiorésistance.

CONCLUSION :

L'allergie déclarée à la pénicilline est l'une des plus fréquentes. Notre étude rejoint les études précédentes en retrouvant une prévalence de 11,7% (vs 8 à 12 %). Seulement 10% de ces allergies sont réellement confirmées, soit 1% de la population totale.

Par méconnaissance, crainte de récurrence ou de réaction croisée, et malgré ses conséquences collectives et économiques, cette allégation est rarement remise en cause par les médecins consultés, et les patients ne sont que peu adressés vers des spécialistes.

Il semble exister un lien entre la présence d'une allergie à la pénicilline et la présence d'allergie respiratoire ou alimentaire, ou bien même d'asthme. On ne peut pour autant pas conclure à de véritables facteurs de risque.

La présence d'autres allergies et d'asthme devrait être un levier pour amener les patients suspects d'allergie à la pénicilline à consulter un allergologue.

La plupart des patients (57,6%) semble être d'accord pour confirmer l'allergie suspectée bien que la durée du processus soit un frein pour les patients actifs (seulement 34,8% poursuivent la prise en charge si elle dure plus d'une consultation). Les patients âgés et/ou retraités y sont réticents. Une autre étude permettrait de comprendre les raisons de ce refus chez ces patients pourtant plus susceptibles de recevoir une antibiothérapie.

L'absence de consensus sur la prise en charge des allergies suspectées à la pénicilline et la pénurie d'allergologue n'aident pas les médecins généralistes à une prise en charge satisfaisante.

S'il faut rester prudent avec le désétiquetage des allergies suspectées à la pénicilline, un parcours fléché et favorisé, (questionnaire simplifié, formation), permettrait à plus de patients d'en bénéficier, notamment les patients actifs pour qui le temps à accorder à ce processus semble être un frein.

Pour finir, bien qu'il existe un certain ancrage de l'allergie à la pénicilline dans les mœurs et que 10% des patients dont l'allergie s'est vue réfutée, refusent de reprendre une pénicilline (59) ; d'un point de vue individuel, comme d'un point de vue collectif, cette confirmation est nécessaire en termes de réduction de complications, de coût et d'écologie bactérienne.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Vidal. L'histoire des antibiotiques [Internet]. VIDAL. 2009 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html>
2. Universalis E. ANTIBIOTIQUES - repères chronologiques. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques-reperes-chronologiques/>
3. Institut Pasteur. La lettre de l'Institut Pasteur n.85: Les antibiotiques font de la résistance [Internet]. 2014 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip85-resistance_aux_antibiotiques-institut-pasteur.pdf
4. ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. 2017 déc.
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
6. Khasawneh FA, Slaton MAR, Katzen SL, Woolbert AA, Anderson SD, Parker MB, et al. The prevalence and reliability of self-reported penicillin allergy in a community hospital. *Int J Gen Med*. 6 déc 2013;6:905-9.
7. Autegarden E, Amsler E, Autegarden JE, Vial Dupuy A, Gaouar H, Soria A, et al. Allergie à la pénicilline, algorithme décisionnel. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2014;54(3):253.
8. Demoly P. Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 oct 2008;48:S32-8.
9. Branellec A, Thomas M, Fain O, Kettaneh A, Stirnemann J, Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *Wwwem-Premiumcomdatarevues024886630029000407007497* [Internet]. 15 avr 2008 [cité 1 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/140550/resultatrecherche/1>
10. Thellier C, Subtil D, Pelletier de Chambure D, Grandbastien B, Catteau C, Beaugendre A, et al. An educational intervention about the classification of penicillin allergies: effect on the appropriate choice of antibiotic therapy in pregnant women. *Int J Obstet Anesth*. 1 févr 2020;41:22-8.
11. West RM, Smith CJ, Pavitt SH, Butler CC, Howard P, Bates C, et al. 'Warning: allergic to penicillin': association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 1 juill 2019;74(7):2075-82.
12. Amsler E, Soria A. Allergies aux bêta-lactamines. *Rev Médecine Interne*. 1 nov 2017;38(11):737-48.
13. Hermanides J, Lemkes BA, Prins JM, Hollmann MW, Terreehorst I. Presumed β -Lactam Allergy and Cross-reactivity in the Operating Theater: A Practical Approach. *Anesthesiology*. 1 août 2018;129(2):335-42.

14. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg.* 1 mars 2007;136(3):340-7.
15. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 août 2016;6(8):a025247.
16. Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions de la santé du Nouveau-Brunswick. Prise en charge de l'allergie aux pénicilline et bêta-lactamines. 2017 sept.
17. Devchand M, Trubiano JA. Penicillin allergy: a practical approach to assessment and prescribing. *Aust Prescr.* déc 2019;42(6):192-9.
18. Chiron A, Gaouar H, Autegarden JE, Amsler E, Barbaud A, Soria A. Réactivité croisée aux céphalosporines de 2e et 3e génération chez des patients allergiques vrais à la pénicilline. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2019;59(3):273.
19. Mattingly TJ, Fulton A, Lumish RA, Williams AMC, Yoon S, Yuen M, et al. The cost of self-reported penicillin allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 sept 2018;6(5):1649-1654.e4.
20. Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342428>
21. Amans J-M. Evaluation du surcoût des allergies à la pénicilline en médecine générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nancy I. Faculté de médecine; 2001.
22. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 15 janv 2019;321(2):188-99.
23. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Wei W, Khan DA. Improving aztreonam stewardship and cost through a penicillin allergy testing clinical guideline. *Open Forum Infect Dis.* 5 mai 2018;5(6).
24. Beaugendre A. Les allergies à la pénicilline chez la femme enceinte [Internet]. [Lille]: Lille 2; 2013. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/1d45d3a4-d7c5-4ca5-b9fa-f83a881dbe72>
25. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *The BMJ.* 27 juin 2018;361.
26. Comte D, Petitpierre S, Bart P-A, Spertini F. Allergie aux β -lactamines. *Rev Med Suisse.* 18 avr 2012;(337).
27. Li J, Shahabi-Sirjani A, Figtree M, Hoyle P, Fernando SL. Safety of direct drug provocation testing in adults with penicillin allergy and association with health and economic benefits. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* nov 2019;123(5):468-75.
28. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. :20.

29. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. 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.
30. Chabane H, Lefevre S, Dzviga C, Lambert C, Seve E, Garnier L, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 4 : allergie aux médicaments. Rev Fr Allergol. 26 mars 2021;
31. Sève E. Prescription d'une antibiothérapie en médecine ambulatoire chez des malades déclarant une allergie à la pénicilline [Internet]. Paris Val de Marne; 2011 [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: https://u-pec.userservices.exlibrisgroup.com/view/delivery/33BUCRET_INST/1273061150004611
32. Taïeb A. Dermate atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 janv 2005;132:35-43.
33. Weill B. Introduction à l'immunologie [Internet]. [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%201.htm
34. Bourrain J-L. Toxidermies. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 nov 2019;146(11):740-55.
35. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. Cleve Clin J Med. 1 mai 2015;82(5):295-300.
36. Solensky R. Penicillin allergy as a public health measure. J Allergy Clin Immunol. 1 mars 2014;133(3):797-8.
37. Bousquet P-J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 déc 2005;45(8):626-32.
38. Apter AJ, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebbeck T. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol. juill 2008;122(1):152-8.
39. Krebs K, Bovijn J, Zheng N, Lepamets M, Censin JC, Jürgenson T, et al. Genome-wide Study Identifies Association between HLA-B*55:01 and Self-Reported Penicillin Allergy. Am J Hum Genet. 1 oct 2020;107(4):612-21.
40. Thielen A-M, Toutous-Trellu L, Desmeules J. Les toxidermies médicamenteuses. Rev Médicale Suisse. 16 juill 2008;4(165):1671-5.
41. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The Challenge of De-labeling Penicillin Allergy. Allergy. févr 2020;75(2):273-88.
42. Kuruvilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. Allergy Asthma Proc. 1 janv 2019;40(1):57-61.
43. Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, Codispoti CD, Moellman JJ. The use of penicillin skin testing to assess the prevalence of penicillin allergy in an emergency department setting. Ann Emerg Med. juill 2009;54(1):72-7.

44. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic Allergy. <http://dx.doi.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/10.1056/NEJMcp043986>. Massachusetts Medical Society; 2009.
45. Rosti B, Mahler V. Adding a second skin prick test reading and modifying the cut-off for beta-lactam-specific IgE enhances the sensitivity in the routine diagnostic workup for immediate beta-lactam hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. nov 2020;83(5):361-71.
46. Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, Akbar N, Lee AY, Cohen HW, et al. Safety and Outcomes of Oral Graded Challenges to Amoxicillin without Prior Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. janv 2019;7(1):236-43.
47. Gateman DP, Rumble JE, Protudjer JLP, Kim H. Amoxicillin oral provocation challenge in a primary care clinic: a descriptive analysis. *CMAJ Open*. 16 avr 2021;9(2):E394-9.
48. Forrest D, Schellenberg R, Thien V, King S, Anis A, Dodek P. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 15 juin 2001;32(12):1685-90.
49. Jeanmougin P, Le Bel J. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. EMC - Akos. janv 2014;9(1):7.
50. HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf
51. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc*. déc 2014;35(6):489-94.
52. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Bourgeois ML, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):411-8.
53. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 mai 2017;5(3):813-5.
54. Desravines N, Waldron J, Venkatesh KK, Kwan M, Boggess KA. Outpatient Penicillin Allergy Testing in Pregnant Women Who Report an Allergy. *Obstet Gynecol*. janv 2021;137(1):56-61.
55. Vyles D, Antoon JW, Norton A, Stone CA, Trubiano J, Radowicz A, et al. Children with Reported Penicillin Allergy: Public Health Impact and Safety of De-labeling. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. juin 2020;124(6):558-65.
56. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 sept 2017;5(5):1169-78.
57. Cornejo, Garcia. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. Wiley Online Library. 2012;

58. Savic L, Gurr L, Kaura V, Toolan J, Sandoe J a. T, Hopkins PM, et al. Penicillin allergy de-labelling ahead of elective surgery: feasibility and barriers. *Br J Anaesth.* juill 2019;123(1):e110-6.
59. Gasse ALV, Oulkadi R, Mousati Z, Ebo DG, Chiriac AM, Poorten M-LMVD, et al. Prevalence of self-reported and confirmed penicillin allergy in a Belgian outpatient population. *Allergy.* 2020;75(8):2111-5.
60. Bouet P. Atlas de la démographie médicale en France [Internet]. 2021 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1riyb2q/atlas_demographie_medicale_-_cnom_-_2021.pdf
61. Vila L, Garcia V, Azcona OM, Pineiro L, Meijide A, Balboa V. Mild to moderate hypersensitivity reactions to beta-lactams in children: a single-centre retrospective review. *BMJ Paediatr Open.* 1 avr 2019;3(1):e000435.
62. Vyles D, Macy E. Self-reported beta-lactam intolerance: not a class effect, dangerous to patients, and rarely allergy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 3 juin 2019;17(6):429-35.
63. Park M, Markus P, Matesic D, Li JTC. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 nov 2006;97(5):681-7.
64. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* sept 2017;72(9):1288-96.
65. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, et al. Collaboration between Allergists and Pharmacists Increases β -Lactam Antibiotic Prescriptions in Patients with a History of Penicillin Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(1):57-62.
66. Narayanan PP, Jeffres MN. Feasibility, Benefits, and Limitations of a Penicillin Allergy Skin Testing Service. *Ann Pharmacother.* juin 2017;51(6):504-10.
67. Wanat M, Anthierens S, Butler CC, Savic L, Savic S, Pavitt SH, et al. Patient and Primary Care Physician Perceptions of Penicillin Allergy Testing and Subsequent Use of Penicillin-Containing Antibiotics: A Qualitative Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 juill 2019;7(6):1888-1893.e1.

Annexes :

Annexe 1 : Introduction longue

1) Définitions :

Allergie :

Réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. L'allergie peut être à médiation humorale ou cellulaire (Tableau 1). Le stimulus est alors appelé allergène (16,18).

Allergène :

Antigène inaugurant une réaction allergique. Les allergènes réagissant avec les IgE sont pour la plupart des protéines avec chaînes latérales d'hydrates de carbone. Dans d'autres cas plus rares (c'est l'objet de notre étude) des produits de faible poids moléculaire peuvent agir comme des haptènes (16,18).

Anaphylaxie :

Réaction d'hypersensibilité immédiate IgE médiée à l'origine d'une dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Il s'agit d'une **réaction généralisée ou systémique sévère menaçant le pronostic vital**. Les symptômes commencent généralement de manière progressive et peuvent s'associer ou non jusqu'à développer une réaction poly viscérale, une hypotension, voir un choc. Les réactions les plus fréquemment observées sont un prurit pharyngé ou cutané, une éruption cutanée généralisée, une dyspnée ou une dysphagie, un bronchospasme. (16,18).

Atopie :

Prédisposition personnelle ou familiale à une hypersensibilité allergique IgE dépendante (donc à produire des anticorps de type IgE en réponse à un allergène) ET à développer des symptômes typiques tels que l'eczéma/la dermatite atopique, l'asthme, la rhino-conjonctivite.(29) Les autres définitions sont à éviter car n'ont pas obtenu de consensus (20).

Haptène :

Substance incapable d'induire seul une réponse immunitaire (formation d'anticorps), et généralement de bas poids moléculaire. Pour induire une réaction immunitaire, il doit se lier à une protéine, entraînant la formation d'anticorps anti-haptène, anticorps anti-haptène/protéine porteuse et anticorps anti-protéine porteuse (31,33).

Hypersensibilité :

Symptômes ou signes cliniques reproductibles lorsque l'organisme est exposé à un stimulus défini, le même stimulus, à dose égale étant toléré par un sujet normal(29). (Fig. 1). Cela représente environ 15% des effets indésirables liés aux médicaments(30).

Toxidermie :

« Ensemble des effets **indésirables** cutanéomuqueux des **médicaments** administrés par voie interne » (21).

Enfin les réactions allergiques peuvent être de différents types : (29)

Rhinite, conjonctivite, asthme et maladies cutanées (urticaire, œdème de Quincke, eczéma/dermatite, autres toxidermies). Les réactions granulomateuses et vascularites allergiques ne seront pas abordées ici.

Ces quatre types de réaction pourront chacun être subdivisés en réaction allergique IgE dépendante et ou non IgE dépendante.

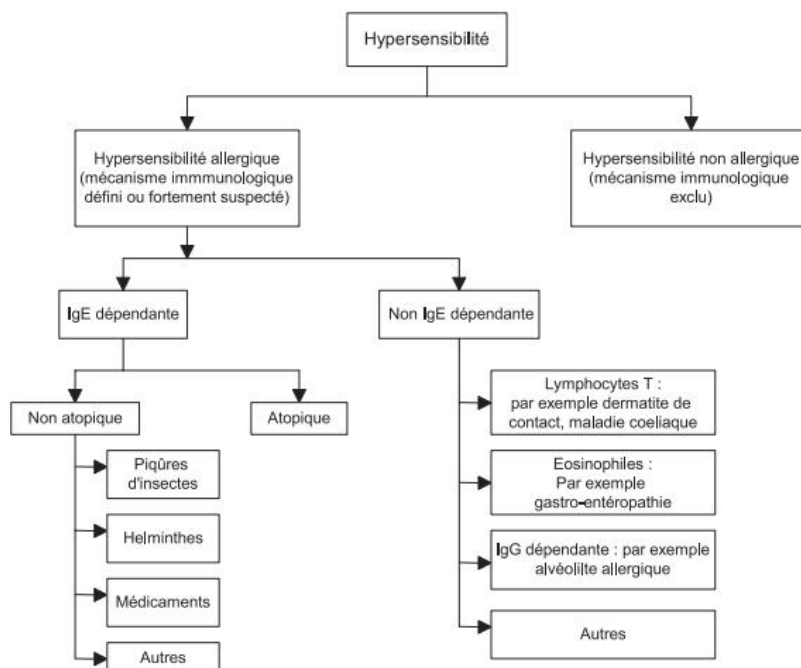


Figure 7 : Synthèse des types d'hypersensibilité (d'après (29))

2) Les bêta-lactamines (BL)

a) **Biochimie des BL**

La pénicilline fait partie de la famille des bêta-lactamines au même titre que les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames.

Ce sont des molécules de faible poids moléculaire qui nécessitent une liaison à une protéine pour induire une réaction d'hypersensibilité. Ce sont donc des haptènes.

Les molécules se composent d'un noyau bêta-lactame, associé à un cycle thiazolidine pour les pénicillines. Les céphalosporines sont associées à un cycle dihydrothiazine et une chaîne latérale R1 attachée au noyau bêta-lactame et une chaîne latérale R2 rattachée au cycle dihydrothiazine. Les carbapénèmes diffèrent par le remplacement de l'atome de sulfuré du cycle thiazolidine par un atome de carbone.

Le cycle bêta lactame des monobactames n'est pas rattaché à un autre cycle. (12)(Fig. 2)

Les réactions allergiques peuvent être induites par le cycle bêta-lactame comme par les autres cycles, les chaînes latérales ou les métabolites de transformation des bêta lactamines. (12,26,31).

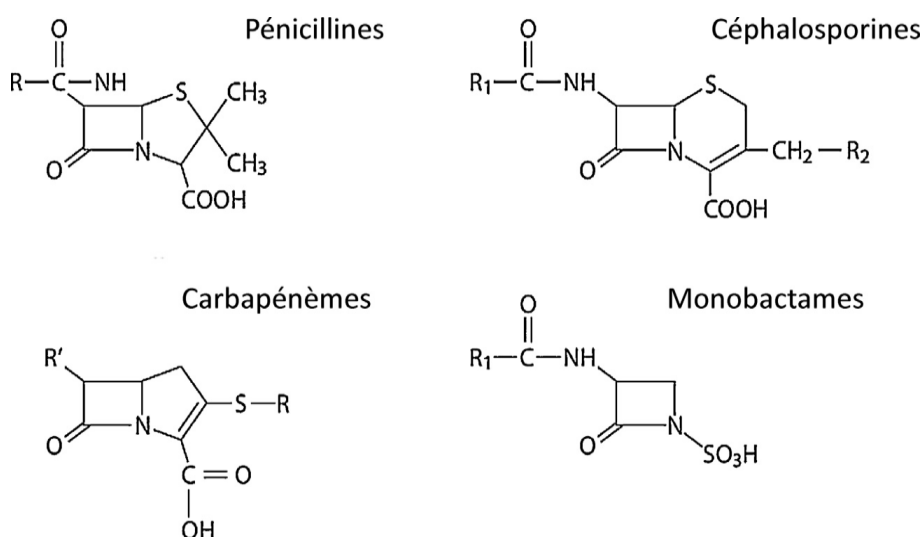


Figure 8 : les bêta-lactamines d'après (12), avec autorisation

b) Les différentes molécules de pénicilline

Un chaîne latérale R (Fig. 2) vient se greffer sur la structure moléculaire des pénicillines pour créer chacune des molécules de pénicilline (15,22). On retrouve ainsi :

La pénicilline G (historique) ou bencylpénicillines (Extencilline®) active contre la syphilis.

La pénicilline V ou phénoxyméthylpénicilline (Oracilline®) utilisée notamment en prophylaxie des infections à pneumocoque chez les patients splénectomisés.

La pénicilline M ou cloxacilline (Orbénine®), oxacilline, souvent résistantes aux pénicillinases. Elle est active sur le staphylocoque doré métissensible.

La pénicilline A ou amoxicilline +/-acide clavulanique (Clamoxyl®/Augmentin®) est efficace sur le streptocoque, le méningocoque, l'entérocoque, avec de plus en plus de résistances acquises.(31)

Les pénicillines actives contre le pseudomonas, plus récentes, ce sont la pipéracilline, la ticarcilline, l'azlocilline, qui sont à usage hospitalier.

c) Les réactions croisées

La plupart des médecins semblent gênés par l'antécédent d'allergie aux pénicillines, surtout lorsque l'histoire de la maladie est inconnue. Cet inconfort entraîne une prescription d'antibiotiques à large spectre au détriment des céphalosporines, probablement par peur des réaction croisées.

Certaines études anciennes suggèrent que les allergies croisées seraient de l'ordre de 10% (5,13). Une méta analyse réalisée en 2011 objective que ce chiffre est surévalué, car basé sur les réactions croisées avec les céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G). Les céphalosporines ont une chaîne latérale R1 qui peut être commune aux pénicillines (12,16) et qui provoquerait le plus souvent la réaction croisée (16,17).

Ces nouvelles études indiquent un risque de réactions croisées de 0 à 5% pour l'ensemble des céphalosporines (5,14–18). La céfazoline, le céfuroxime et la ceftriaxone n'ont pas de chaînes latérales en commun avec les pénicillines et peuvent être utilisés sans risque majoré par rapport à la population générale (16,17).

Les réactions croisées avec les monobactames et carbapénèmes sont quant à elles estimées à moins de 1% (17,22,35).

3) Epidémiologie des allergies à la pénicilline :

On retrouve dans la littérature que 8 à 10% des patients se déclarent allergiques à la pénicilline (6–8). Cependant la plupart de ces réactions secondaires ne sont pas de mécanisme allergique. Les études évaluant la prévalence de ces allergies déclarées ont surtout été menées en milieu hospitalier. Les études en France et en ambulatoire sont rares.

Une étude française réalisée en Seine-Saint-Denis trouve un chiffre similaire aux chiffres précédemment cités (9).

Une autre étude, réalisée à la maternité Jeanne de Flandre, retrouvait des chiffres plus faibles d'allergie auto déclarée : 6,4% (10). Cette prévalence est semblable à celle que l'on trouve dans une étude de grande ampleur menée en Grande-Bretagne. En effet 5,9% des 2,3 millions de patients du National Health Service (NHS) rapportent une allergie supposée à la pénicilline (11).

Pour autant, ces allergies sont rarement confirmées (9,11).

La mortalité liée à une antibiothérapie par amoxicilline est de 1 personne sur 100 millions selon une étude réalisée au Royaume-Unis entre 1972 et 2007 (22).

Avec l'émergence de plus en plus d'antibiorésistance il s'est avéré nécessaire de connaître la prévalence réelle de l'allergie à la pénicilline dans cette population.

4) Facteurs de risque de risque d'allergie à la pénicilline

La prévalence d'allergie médicamenteuse serait plus importante chez les femmes, les patients d'âge moyen (36) et moindre chez les enfants (31,37).

L'atopie ne jouerait pas de rôle sur l'apparition d'une allergie à un médicament (12,37).

Les patients allergiques supposés à la pénicilline auraient significativement un parent au 1^{er} degré allergique également (38).

La présence de l'allèle HLA B55*01 est liée à la présence d'une allergie rapportée ou confirmée à la pénicilline selon Krebs (39).

La prévalence des allergies déclarées à la pénicilline augmente avec la présence de cancer (22).

La voie intraveineuse est plus susceptible d'entraîner une réaction allergique à la pénicilline (37)

5) Diagnostic et prise en charge d'une allergie à la pénicilline

a) Classifications :

Gell et Coombs en 1975 proposent cette classification des réactions allergiques (5,12) (tableau 1) :

TYPE	Type de réaction immunitaire	Physiopathologie	Délai	Signes cliniques
I	IgE médiée	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Immédiate (dans les 1 à 6 heures suivant la dernière prise, en général moins d'une heure, souvent moins de 15 minutes)	Erythème diffus, urticaire, angioœdème, bronchospasme, choc anaphylactique
II	IgG et complément	Cytotoxicité des IgG et du complément	Intermédiaire (5 à 15 jours après le début de l'antibiothérapie)	Cytopénie
III	IgM ou IgG ou complément	Dépôts de complexes immuns	Intermédiaire (1 à 21 jours après le début de l'antibiothérapie)	Maladie sérique_urticaire, vascularite
IV	Lymphocytes T	Inflammation/mort des kératinocytes médiée par les CD4/CD8	Retardé (en général plus de 72 heures, jusqu'à plusieurs semaines)	Eczéma, Exanthème maculo-papuleux, syndrome de Steven Johnson, exanthème pustuleux, pustulose exanthématique pustuleuse généralisée, DRESS

Tableau 7 :_Classification de Gell et Coombs d'après (5,12)

Les réactions allergiques de type I et IV étant les réactions allergiques les plus fréquentes concernant les antibiotiques, et les seules pour lesquelles des tests cutanés sont possibles (12), ce sont celles que nous étudierons.

Les réactions allergiques de type I

La plupart du temps, il s'agit d'une réaction IgE médiée survenant dans les minutes à l'heure qui suit la prise médicamenteuse. Le délai est plus court s'il s'agit d'une administration parentérale.

Les symptômes regroupent une urticaire superficielle associée ou non à un angioœdème, un bronchospasme, des troubles digestifs, une hypotension ou un choc anaphylactique. Ces symptômes pouvant survenir séparément ou s'associer entre eux.

C'est la plus fréquente des 4 types d'allergie (26).

Les réactions allergiques de type IV

Les réactions mettent en jeu les lymphocytes T et surviennent plus d'une heure après la prise médicamenteuse. Mais les délais diffèrent énormément en fonction des tableaux cliniques. Ce sont des réactions d'hypersensibilité retardée. Moins de 10% d'entre elles sont sévères.(40)

i. Exanthème maculo-papuleux

C'est la forme la plus fréquente de toxidermie, il s'agit d'un exanthème maculo-papuleux parfois très prurigineux et subfébrile apparaissant entre le 5^e et le 14^e jour après l'initiation du traitement. L'éruption débute au tronc, puis évolue de manière symétrique sur les membres. Elle disparaît en plusieurs jours après arrêt du médicament. Lors de la reprise du même médicament les symptômes réapparaissent en 2/3 jours et disparaissent à l'arrêt du médicament impliqué en une à deux semaines. Cette forme de toxidermie évolue rarement vers une forme grave de réaction d'hypersensibilité retardée.(40)

ii. Erythème pigmenté fixe

Il s'agit d'une forme peu grave de toxidermie. Elle survient entre quelques heures à quelques jours après l'introduction du médicament. Elle se présente sous forme de lésion maculeuses, infiltrées, érythémateuses ou brunâtres. Les lésions peuvent parfois être bulleuses et atteindre les muqueuses. La particularité de cette toxidermie est qu'elle se reproduit exactement au même endroit en cas nouvelle prise du médicament incriminé. La réapparition se fait seulement en quelques heures.

iii. Symetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE)

Forme bénigne de toxidermie, elle est caractérisée par sa topographie : plis interfessiers et inguinaux, ainsi que les grands plis de flexion. Elle apparaît en quelques heures à quelques jours.

iv. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

C'est une forme rare de toxidermie. (12) Elle survient de manière brutale quelques jours après l'introduction du médicament. Il s'agit d'un exanthème fébrile sur lequel se greffent des pustules non folliculaires aseptiques, en général dans les grands plis. L'association à une altération de l'état général et une hyperleucocytose à neutrophile fait parfois évoquer à tort une infection cutanée bactérienne. La régression se fait le plus souvent spontanément à l'arrêt du médicament, vers une desquamation puis une guérison complète en deux semaines.

v. *Toxidermies bulleuses : La nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson*

Il s'agit de formes rares et graves de toxidermie. La nécrose de l'épiderme apparaît en moyenne entre 4 à 28 jours après l'introduction du médicament inducteur. Elle se manifeste par des érosions et des bulles. Les lambeaux de peau se décollent à la moindre pression (signe de Nikolsky). Ces symptômes cutanés peuvent être précédés d'autres symptômes moins spécifiques liés à la nécrose d'autres épithéliums.

La différence entre les deux tableaux est la surface du décollement épidermique : moins de 10% dans le syndrome de Stevens-Johnson, et plus de 30% dans la nécrolyse épidermique toxique.

vi. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.*

Tableau grave survenant tardivement, en général 2 à 6 semaines après le début de la prise médicamenteuse. Un DRESS peut être évoqué sur la présence d'au moins 3 des critères suivants : éruption cutanée, hyperthermie > 38°C, adénopathies dans au moins 2 sites, atteinte d'un organe interne au moins, anomalies de la numération (syndrome mononucléosique, lymphocytose ou lymphopénie, hyperéosinophilie, thrombopénie) (12)

L'éruption cutanée est en général un exanthème maculo-papuleux étendu, parfois associé à un œdème du visage.

D'autres auteurs proposent une classification différente en fonction du délai d'apparition des symptômes. C'est la classification de **Levine**. (24,31)

- Réactions immédiate (<1h) et accélérées (1-72h) : Elles sont IgE médiées et se manifestent par de l'urticaire, un angioœdème, ou d'autres signes d'anaphylaxie (hypotension, malaise)
- Réactions tardives (>72h) : Elles peuvent être IgE médiées et se manifestent également par de l'urticaire ou d'autres réactions cutanées
- Réactions tardives sévères (>72h) : Elles ne sont pas IgE médiées et se manifestent par une hémolyse, une hépatite, une vascularite....

Le risque de choc anaphylactique est particulièrement élevé pour les réactions immédiates et accélérées.

b) Diagnostic et explorations :

L'importance du bilan allergologique réside dans sa capacité à confirmer une allergie ainsi qu'à identifier les alternatives thérapeutiques possibles. (12)

Cela permet de réintroduire un antibiotique connu et stable chez les patients dont la réaction a été infirmée et de mettre en place une contre-indication stricte chez les patients dont l'allergie est confirmée, évitant ainsi un risque de récurrence grave (14,41)

L'interrogatoire et les tests paracliniques sont indissociables pour poser le diagnostic de certitude d'allergie à la pénicilline (24).

Interrogatoire :

L'interrogatoire est le premier bilan de débrouillage réalisé en général par le médecin traitant du patient. Il est primordial car il permet d'écarter de prime abord les réactions non allergiques telles que les diarrhées ou mycoses sous amoxicilline-acide clavulanique par exemple.

Il s'attache ensuite à établir la chronologie des symptômes, les prises éventuelles d'autres médicaments en même temps, ainsi que leur posologie. Le praticien recherchera également l'antécédent de prise antérieure du médicament incriminé et les antécédents médicaux chirurgicaux du patient(22,28).

L'interrogatoire permet également de rechercher les facteurs de gravité parmi les symptômes présentés et de classer les réactions selon la classification de **Ring et Messmer**.

Grade I : Signes cutané-muqueux : érythème généralisé, urticaire, angioœdème.

Grade II : Atteinte multiviscérale modérée. Symptômes quantifiables mais ne menaçant pas la vie, signes cutané-muqueux, hypotension, tachycardie, difficultés ventilatoires, toux.

Grade III : Atteinte mono ou multiviscérale sévère : collapsus, tachy/bradycardie, arythmie, bronchospasme.

Grade IV : arrêt cardio-respiratoire.

Si l'interrogatoire ne permet pas d'établir un diagnostic de certitude d'allergie il permet de réintroduire (diarrhées simples ou mycoses, douleurs abdominales non spécifiques(42)) ou de contre-indiquer la pénicilline dans l'attente d'un avis allergologique. Ce dernier, en fonction des critères de gravité de la réaction présentée pourra prescrire des tests allergologique adaptés.

Certains auteurs s'accordent pour modifier la prise en charge en fonction qu'il s'agisse d'une histoire à faible risque, risque modéré ou sévère. (6,22)

L'histoire à **faible risque** regroupe les patients qui ont présenté des symptômes non allergiques (mycoses, diarrhées, ...), les antécédents familiaux d'allergie à la pénicilline, le prurit sans urticaire vraie et les réactions anciennes de plus de 10 ans dont la symptomatologie n'est pas connue ou vague.

Les patients à **risque modéré** sont les patients ayant présenté une urticaire ou une autre éruption prurigineuse ainsi que les patients ayant eu des symptômes évocateurs de réaction IgE médiée.

Enfin les patients considérés comme ayant une histoire **à risque sévère sont** les patients ayant présenté des signes d'anaphylaxie, ceux ayant déjà des tests cutanés positifs, ceux ayant déjà réagi plusieurs fois avec la même molécule ou famille de molécule.

Les patients ayant présenté une atteinte d'organe, une réaction cutanée grave (PEAG, NET, SJS, DRESS), une maladie auto immune induite ou en cours de grossesse ne peuvent être inclus dans les histoires à faible risque (12,22) et les tests de provocation orale sont à envisager avec prudence, voire contre-indiqués (28).

Dans le but d'uniformiser les pratiques, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) et l'European Network of Drug Allergy (ENDA) ont développé un questionnaire accessible à tous dans de nombreuses langues (Annexe 1).

Enfin l'interrogatoire sert également à informer le patient de la suite de la prise en charge, ses délais et objectifs.

Tests cutanés

Les tests cutanés sont à réaliser minimum 4 à 6 semaines après la résolution totale des symptômes et maximum 6 à 12 mois après. Avant, ils peuvent être faussement négatifs, après, ils peuvent s'être négativés.(28) De plus il est nécessaire d'arrêter tout traitement anti histaminique et d'anti inflammatoire stéroïdien 4 semaines avant et recommandé d'arrêter les bêta-bloquants 5 jours avant. (12,31)

Il est nécessaire que ces tests soient réalisés en milieu spécialisé avec matériel de réanimation et personnel formé et entraîné (12,28).

Les tests cutanés pour les réactions d'hypersensibilité de type I : *pricks tests* (PT) (effraction de la barrière cutanée avec une lancette) et injections intradermiques (IDR) de l'allergène à différentes concentrations sont réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras (22). La lecture se fait à 20 minutes pour les PT avec comparaison au témoin positif et négatif (histamine et sérum physiologique). Les IDR sont également lues à 20 minutes et comparées aux témoins.

Ces tests sont très spécifiques et ont une bonne valeur prédictive négative (entre 97 et 99%)(12,36).

Les patchs tests sont utilisés pour les réactions retardées (hypersensibilité de type IV) et sont appliqués sur le dos. Ils sont lus à 24 et 72 heures ou 48 et 72 heures selon les protocoles et les centres (26,43). Les PT et IDR sont également utilisées pour le diagnostic de réactions retardées (26) et sont lus à au moins 24 heures.

Si les tests cutanés sont positifs le diagnostic d'allergie à la pénicilline peut être retenu mais s'ils sont négatifs il faut poursuivre les investigations.

S'ils sont négatifs le risque d'anaphylaxie est de 4%, soit la proportion de patients ayant des allergies médicamenteuses dans la population générale (44).

Cependant ces tests ne prédisent que les réactions IgE médiées et en cas de réaction ancienne il peut être nécessaire de les répéter (45)

Dosage des IgE spécifiques (RAST)

Doté d'une faible sensibilité et d'une bonne spécificité ils sont utiles pour éviter les tests cutanés en cas de réaction anaphylactique sévère ou pour éviter de réaliser un test de provocation orale. Son couplage avec les tests cutanés permet d'écarter nombre de fausses réactions.(24)

Test de provocation orale (TPO)

Le TPO est le test de référence pour confirmer ou exclure une allergie (28). Il est réalisé en général après des TC négatifs, en milieu hospitalier avec du matériel de réanimation à disposition et par du personnel formé à cause du risque d'anaphylaxie (12).

Ces objectifs sont d'exclure la responsabilité du médicament incriminé lorsque l'anamnèse est peu crédible, et d'autoriser par la suite la consommation du médicament, de confirmer une allergie lorsque l'anamnèse était typique mais les TC négatifs, d'exclure une réaction croisée avec d'autres médicaments et donc de proposer un traitement de substitution.(28)

Les protocoles varient selon les équipes (12,42,46,47) mais il s'agit pour la plupart des équipes d'administrer des doses croissantes du médicament suspect par paliers, jusqu'à la dose thérapeutique avec une surveillance clinique régulière. Le TPO se fait généralement en simple aveugle *versus* placebo (12,28,31).

c) Synthèse

Pour un diagnostic de certitude il faut donc : Des symptômes compatibles avec une allergie médicamenteuse, des tests cutanés positifs ou un TPO positif en cas de négativité des TC.

En cas d'allergie à la pénicilline, l'utilisation de céfazoline, cefuroxime ou ceftriaxone est possible.(16)

6) Coût d'une allergie à la pénicilline/Conséquences

En 2001 déjà, le Docteur Jean-Marc Amans, se posait la question du surcoût éventuel des allergies déclarées à la pénicilline (21)

a) Conséquences économiques

Plusieurs études se sont attachées à rechercher le surcoût créé par l'utilisation de traitements alternatifs aux pénicillines.

Mattingly *et al.* (19) dans une revue de la littérature en 2017 reprend les coûts directs et indirects de l'allergie déclarée à la pénicilline et retrouve une augmentation de la dépense de 14 à 193 dollars pour les patients ambulatoires et de 0 à 609 dollars pour les antibiothérapies prescrites en hospitalisation. En prenant en compte le coût total de l'hospitalisation (un séjour) l'économie réalisée pourrait être de 1145 à 4254 dollars par patient et par hospitalisation. Cette dépense est à multiplier par le nombre de traitement reçu et d'hospitalisation recensée par patient. Cette étude ne prend pas en compte les frais de consultation allergologique ou de tests réalisés.

Cette augmentation de coût est liée d'une part à l'augmentation du prix de l'antibiotique et d'autre part à l'augmentation de la durée d'hospitalisation (12).

En France en 2001, une thèse retrouve une différence de prix entre le traitement par pénicilline et l'antibiotique de seconde intention, en ambulatoire, de 10 euros 83 centimes $p < 0,0001$ (46).

Au Canada, Forrest *et al.* (48) étudie la différence de prix entre le coût de l'administration de pénicilline par voie intraveineuse associé au prix des tests allergologiques et le coût de la vancomycine (matériel et personnel médical inclus) sans trouver cependant de différence significative.

b) Conséquences cliniques et écologiques

La pénicilline, et plus largement les BL sont utilisées de manière préférentielle en obstétrique en raison de l'absence d'effet malformatif et toxique sur le fœtus (49). Leur éviction entraîne une perte de chance pour la mère et le fœtus.

Elle reste une des options de choix pour le traitement de la syphilis.

Les antibiotiques utilisés en seconde intention sont généralement des antibiotiques critiques, c'est-à-dire pourvoyeurs de plus de résistance bactérienne acquise (4,20,50). Il s'agit des céphalosporines, des fluoroquinolones, de la vancomycine principalement.

Il a été noté une augmentation d'infections *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM) et de *Clostridium difficile*(11,25). L'augmentation des résistances augmente ainsi la durée de séjour hospitalier et secondairement son coût.

Shenoy *et al* (22,25) retrouve également une augmentation de la morbidité cardiovasculaire ainsi que l'augmentation du risque d'infection post-opératoire chez les patients ayant subi une césarienne.

Enfin il a été remarqué également une augmentation de la mortalité toutes causes et l'administration d'un traitement sous optimal chez les patients déclarant une allergie à la pénicilline (11).

Annexe 2 : Questionnaire ENDA

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR :

Nom :

Centre :

Date :

PATIENT :

Nom :

Date de naissance :

Age : ans

Poids : kg

Profession :

Origine ethnique :

Sexe : ☐ M ☐ F

Taille : cm

PLAINTES ACTUELLES :

Prise en compte. REACTION MEDICAMENTEUSE : 1: par rapport au 1er jour 2: par rapport à dernière prise 1 2

☐ 1- Date de la réaction: Chronologie:

☐ 2-

☐ 3-

☐ 4-

☐ 5-

☐ 6-

☐ SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

- ☐ Angioedème --> localisation :
- ☐ Conjonctivite
- ☐ Eczéma de contact ☐ Cause topique ☐ Cause hémotogène ☐
- ☐ Exanthème maculeux
- ☐ Exanthème maculopapuleux
- ☐ Erythème pigmentaire fin
- ☐ Prurit isolé
- ☐ Purpura --> Taux des plaquettes:
- ☐ palpable ☐ hémorragique-thrombotique
- ☐ Atteinte viscérale
- ☐ Pustulose exanthématique aigüe généralisée
- ☐ Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
- ☐ Urticaire
- ☐ Vascularite urticaire
- ☐ Autres (préciser morphologie et localisation) :

☐ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....

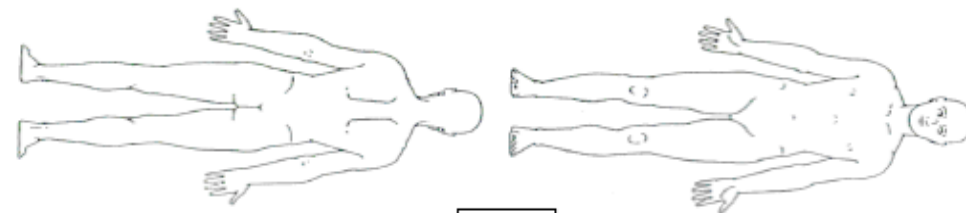
☐ FACTEURS FAVORISANTS:

- ☐ Infections virales : ☐ grippale ☐ Autres
- ☐ Fièvre
- ☐ Photosensibilité (mécanisme photodistribué) ? ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
- ☐ Stress
- ☐ Exercice
- ☐ Autres (préciser) :

☐ EVOLUTION: Intensité



☐ LOCALISATION DES LÉSIONS ET ÉVOLUTION (0 à 10, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)



☐ généralisé

☐ SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

- ☐ Diarrhée
- ☐ Douleur gastro-intestinale
- ☐ Nausée, vomissements
- ☐ Autres (préciser) :

☐ SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

- ☐ Dyspnée --> DEP ou VEMS :
- ☐ Dysphonie
- ☐ Rhinite:
 - ☐ Rhinorrhée
 - ☐ Éternuements
 - ☐ Obstruction nasale
- ☐ Sifflements / Bronchospasme
- ☐ Toux
- ☐ Autres (préciser) :

☐ SYMPTOMES ASSOCIÉS:

- ☐ Arthralgie/Myalgie --> Localisation/s :
- ☐ Douleur/Brûlure --> Localisation/s :
- ☐ Fièvre :°C
- ☐ Lymphadénopathie --> Localisation/s :

☐ Oedème: --> Localisation/s:

- ☐ Perte de connaissance
- ☐ Autres (préciser) :

☐ SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES:

- ☐ Arythmie
- ☐ Collapsus
- ☐ Hypotension --> Pression artérielle: mmHg
- ☐ Tachycardie --> Pouls: /min
- ☐ Autres (préciser) :

☐ SYMPTOMES PSYCHIQUES:

- ☐ Anxiété / Réactions de panique
- ☐ Hyperventilation
- ☐ Malaise
- ☐ Sueurs
- ☐ Vertige
- ☐ Autre (préciser) :

☐ IMPLICATION D'AUTRES ORGANES:

(ex. neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, cytopénie, hépatite...)

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

☐ MEDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLEME :

☐ MEDICAMENTS SUSPECTES:

Nom générique du médicament ± additifs / Indication:	Dose quotidienne / Voie Durée du traitement :	Intervalle prise/ réaction	Prise antérieure de ce(s) médicament(s):
1.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
2.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
3.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
4.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
5.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
6.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:

☐ Traitement de l'épisode aigu : ☐ Pas de traitement ☐ Consultation urgente ☐ Hospitalisation

☐ Arrêt des médicaments suspects N° #
☐ Antihistaminiques ☐ locaux ☐ oraux ☐ systémiques; -> préciser :
☐ Corticostéroïdes ☐ locaux ☐ oraux ☐ systémiques; -> préciser :
☐ Bronchodilatateurs ☐ locaux ☐ systémiques; -> préciser :
☐ Traitement de choc ☐ adrénaline ☐ remplissage vasculaire ☐ autres :
☐ Réduction simple de dose de :
☐ Changement de médicaments pour : type/nom : tolérance :
☐ Autre (préciser) :

☐ MEDICAMENTS EN COURS: ☐ Antihistaminiques: ☐ β-Bloquants:

☐ Autres médicaments:

HISTOIRE PERSONNELLE :

1) Y A T'IL EU DES SYMPTOMES SIMILAIRES OBSERVES SANS PRISE DU MEDICAMENT INCRIMINE ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

2) ANTECEDENTS :

☐ Asthme ☐ Autoimmunité (Goujot, Lupus, etc.) ☐ Urticaire pigmentosa / mastocytose
☐ Polyposse naso-sinusal ☐ Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...) ☐ Urticaire chronique
☐ Mucoviscidose ☐ Chirurgie du disque intervertébral ☐ HIV positif
☐ Diabète ☐ Foie : ☐ Rein :
☐ Autre/Préciser :

3) MALADIES ALLERGIQUES: (ex. pollinose, dermatite atopique, allergie alimentaire, allergie aux venins d'hyménoptères, allergie au latex, etc.)

4) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE PRECEDENTES CHIRURGIES (préciser le nombre, avec/sans réaction):

☐ Dentaires: ☐ Pas de réaction
☐ Anesthésies loco-régionales: ☐ Pas de réaction
☐ Anesthésies générales: ☐ Pas de réaction

5) REACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS (oui/non): ☐ Polio ☐ Tétanos

☐ Rubéole ☐ Rougeole ☐ Hépatite B ☐ Diphtérie ☐ Autres:

HISTOIRE FAMILIALE :

Allergies / Allergies médicamenteuses :

Annexe 3 : Questionnaire patient

Madame, Monsieur,

Vous acceptez de répondre à ce questionnaire de manière anonyme. Les résultats serviront dans le cadre d'une étude concernant les allergies à la pénicilline dans la métropole lilloise.

1/Sexe : Homme Femme

2/A quelle catégorie socioprofessionnelle appartenez-vous :

- ☐ Exploitants agricoles
- ☐ Artisans, commerçants, chefs d'entreprise
- ☐ Cadres et professions intellectuelles supérieures
- ☐ Techniciens, professions intermédiaires
- ☐ Employés
- ☐ Ouvriers
- ☐ Etudiants
- ☐ Retraités
- ☐ Autre

3/Bénéficiez-vous d'une complémentaire santé ?

- ☐ Oui, laquelle : Complémentaire santé solidaire (ex-ACS/CMUc)
 - AME
 - Autre
- ☐ Non

4/Votre tranche d'âge :

- ☐ 18-25 ans
- ☐ 26-35 ans
- ☐ 36-50 ans
- ☐ 51-65 ans
- ☐ 66-75
- ☐ Plus de 75 ans

5/Quel est votre statut marital ?

- ☐ Célibataire
- ☐ En concubinage
- ☐ En couple (logement séparés)
- ☐ PACSE
- ☐ Marié(e)
- ☐ Veuf(ve)

6/Présentez-vous une ou plusieurs de ces maladies ? Si oui laquelle/lesquelles ?

- ☐ Aucune
- ☐ Eczéma
- ☐ Asthme
- ☐ Allergie respiratoire (pollen, acariens, graminés, poussière, moisissures)

- Allergie alimentaire
- Allergie à un médicament prouvée
- Antécédent d'asthme du nourrisson (3 épisodes de bronchiolites avant l'âge de 36 mois)

7/Etes-vous allergique à la pénicilline ? (CLAMOXYL, AUGMENTIN, EXTENCILLINE, ORBENINE, Amoxicilline, cloxacilline, ...)

- OUI
- NON

8/Si OUI, répondez aux questions suivantes :

A. A quel âge l'allergie s'est-elle manifestée ? Entourer la réponse choisie

- Moins de 15 ans
- Entre 15 et 50 ans
- A plus de 60 ans

B. Quel(s) symptôme(s) avez-vous présenté(s) ?

- Boutons/Urticaire
- Gonflement du visage
- Difficultés respiratoires
- Douleurs abdominales
- Diarrhée
- Grattage/Démangeaisons
- Arrêt cardiaque
- Autre :
- Ne sait pas

C. Avez-vous repris de la pénicilline depuis ?

- OUI
- NON
- Ne sait pas

D. Si non quel(s) antibiotique(s) vous donne-t-on à la place ?

.....

E. Cette allergie a-t-elle été confirmée par un médecin ?

- OUI :
 - Par des tests sur la peau
 - Par la prise de pénicilline pendant un séjour à l'hôpital
 - Pas de tests réalisés car réaction trop grave (arrêt cardiaque, choc anaphylactique, hospitalisation en réanimation)
- NON

F. Si NON accepteriez-vous de consulter un allergologue, en ville ou à l'hôpital pour confirmer cette allergie ?

- NON
- OUI

G. Si OUI, sachant que le parcours complet de confirmation de l'allergie pourrait nécessiter 3 journées d'hospitalisation de jour à plusieurs mois d'intervalle, accepteriez-vous quand même ?

- OUI
- NON

Annexe 4 : Questionnaire médecin

Chère consœur, Cher confrère,

Je vous remercie d'avance du temps que vous prendrez pour participer à cette étude.

1/Vous êtes :

- ☐ Un homme
- ☐ Une femme

2 / Vous avez :

- ☐ Moins de 30 ans
- ☐ Entre 30 et 40 ans
- ☐ Entre 40 et 50 ans
- ☐ Entre 50 et 60 ans
- ☐ Entre 60 et 65 ans
- ☐ Plus de 65 ans

3/Vous exercez :

- ☐ Seul
- ☐ En cabinet de groupe
- ☐ En maison de santé pluridisciplinaire
- ☐ à l'hôpital et en libéral (activité mixte)

4/ Votre cabinet est situé en zone :

- ☐ Urbaine
- ☐ Semi-rurale
- ☐ Rurale

5/Votre patientèle est à prédominance :

- ☐ Pédiatrique
- ☐ Gynécologique
- ☐ Population active (15-64 ans) sans comorbidités
- ☐ Gériatrique
- ☐ Addictologique
- ☐ Pathologies multiples

6/Seriez-vous intéressé(e) par une information rapide et claire sur le sujet (dépliant/page internet) :

- ☐ OUI
- ☐ NON

Je vous remercie pour votre participation, une fois le recueil terminé vous pouvez renvoyer les questionnaires via l'enveloppe fournie.

Annexe 5 : Lettre d'information patient

Madame, Monsieur,

Vous consultez votre médecin généraliste dans le cadre de votre suivi. Ce dernier a accepté de **participer à mon travail de thèse**. Dans ce cadre je réalise **un questionnaire** sur les allergies à la pénicilline. Il s'agit d'une recherche scientifique ayant pour but d'étudier le pourcentage de patients se pensant allergiques à la pénicilline et ceux l'étant réellement. Si vous le souhaitez, et que vous soyez allergique ou non je vous propose de participer à l'étude. Pour y répondre, vous devez avoir plus de 18 ans.

Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et il ne vous prendra que 5 minutes seulement !

Votre médecin traitant vous aidera à la remplir. Il s'agit d'un questionnaire facultatif, vous êtes donc libre de refuser d'y répondre. Néanmoins nous espérons que vous accepterez d'y répondre.

Ce questionnaire n'étant pas identifiant, il ne sera donc pas possible d'exercer ses droits d'accès aux données, droit de retrait ou de modification.

Aussi pour assurer une sécurité optimale vos réponses ne seront pas conservées au-delà de la soutenance du mémoire/thèse.

Ce questionnaire fait l'objet d'une déclaration portant le n° 20212 au registre des traitements de l'Université de Lille.

Pour toute demande, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données à l'adresse suivante : dpo@univ-lille.fr.

Vous pouvez également formuler une réclamation auprès de la CNIL.

Merci à vous !

Marine d'HARCOURT-BLAREZ étudiante en médecine générale
(marine.dharcourt.etu@univ-lille.fr)

Sous la direction du docteur Jonathan Favre

AUTEUR : Nom : d'HARCOURT

Prénom : Marine

Date de soutenance : mardi 12 octobre 2021

Titre de la thèse : Prévalence de l'allergie à la pénicilline déclarée dans la métropole lilloise.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Allergologie

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Allergie, Hypersensibilité, Pénicilline, Prévalence

Résumé : Contexte : 10% des patients se déclarent allergiques à la pénicilline engendrant une contre-indication à l'ensemble des bêtalactamines et augmentant, par l'utilisation d'antibiotiques critiques, un surcoût des soins, et l'émergence de nombreuses résistances bactériennes. L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence des allergies déclarées à la pénicilline.

Méthode : Etude observationnelle épidémiologique descriptive transversale de prévalence. Les patients majeurs se présentant chez leur médecin exerçant dans la métropole lilloise entre mi-février et fin avril 2021 ont été inclus. Les données socio-démographiques, les pathologies associées, les symptômes présentés ont été recueillis. Il a été abordé l'acceptabilité d'une consultation en allergologie.

Résultats : Parmi les 721 patients 86 déclaraient une allergie à la pénicilline soit une prévalence standardisée sur le sexe et l'âge de 11,7% (IC95%[9,7%-14,5%]). 19,5% (n=16) déclaraient que leur allergie avait été confirmée. Les allergies respiratoires (p=0,004), alimentaires (p=0,002), médicamenteuses (p=0,0002) et l'asthme (p=0,0003) semblaient être en lien avec une allergie suspectée à la pénicilline. 57,6% (n=38) des patients dont l'allergie n'était pas confirmée acceptaient a priori de consulter un spécialiste, seulement 34,8% (n=23) après avoir appris que cela nécessiterait plus d'une consultation. Les patients retraités (p=0,02) et âgés (p=0,04) semblaient plus réticent à une prise en charge en allergologie.

Conclusion : La prévalence importante d'allergie à la pénicilline non confirmées doit amener le corps médical à apporter une intention constante à cet antécédent, et à inciter le patient à consulter un spécialiste en allergologie. Le professionnel de santé doit insister sur les enjeux d'un bilan allergologique complet.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Delphine Staumont

Asseseurs : Madame le Professeur Cécile Chenivresse

Monsieur le Docteur Olivier Le Rouzic

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jonathan Favre